

Aus dem Institut für Klinische Physiologie
des Universitätsklinikums Berlin
Vorstand: Professor Dr. med. K. Hierholzer

**Untersuchungen am zellfrei perfundierten
isolierten Nierenpräparat der Ratte unter
besonderer Berücksichtigung des Einflusses
der Natriumkonzentration im Perfusionsmedium**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helge Lohfert
aus Schlagenbad

1972
—

Aus dem Institut für Klinische Physiologie
des Universitätsklinikums Berlin
Vorstand: Professor Dr. med. K. Hierholzer

Untersuchungen am zellfrei perfundierten isolierten Nierenpräparat der Ratte unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Natriumkonzentration im Perfusionsmedium

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

medizinischen Fachbereichen der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Helge Lohfert

aus Schlangenbad

Referent: Prof. Dr. med. K. Hierholzer

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Herken

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am: 19. Dezember 1972

INHALT

- 1.0. Einleitung
 - 1.1. Die isolierte Niere als biologisches System
 - 1.2. Fragestellung
 - 1.3. Überblick über die Ergebnisse
 - 2.0. Material und Methoden
 - 2.1. Präparationstechnik
 - 2.2. Perfusionsapparatur
 - 2.3. Strömungsmessung
 - 2.4.0. Lösungen
 - 2.4.1. Sterile Lösungen
 - 2.4.2. Lösung für natriumarme Perfusion
 - 2.5. Analytische Methoden
 - 3.0. Ergebnisse
 - 3.1. Lösungen laut Tabelle 1
 - 3.2. Natriumarme Perfusion
 - 4.0. Diskussion
 - 4.1. Perfusionsrate
 - 4.2. Glomeruläre Filtration
 - 4.3.0. Natriumarme Perfusion
 - 4.3.1. Perfusionsrate
 - 4.3.2. Glomeruläre Filtration
 - 4.3.3. Natriumtransport
 - 5. Schlußbetrachtung
- Abkürzungsverzeichnis
- Literaturverzeichnis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1.0. Einleitung

1.1. Die isolierte Niere als biologisches System

Die isolierte Niere dient als biologisches Präparat der Untersuchung physiologischer Funktionsmechanismen. Dabei liegt der Vorteil des isolierten Organs in einer Reduktion der Zahl der Faktoren, die das Organ in seiner Funktion beeinflussen können und in der Möglichkeit, bestimmte Parameter konstant zu halten oder gezielt zu ändern. Durch so weitgehend definierte Versuchsbedingungen gelingen exakte Voraussetzungen bei der Bearbeitung bestimmter Fragestellungen. Der Mangel des isolierten Nierenorgans sind dabei die nicht völlig physiologischen Bedingungen, unter denen das Präparat arbeitet. Dadurch sind der Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen mit denen der in vivo untersuchten Niere gewisse Grenzen gesetzt.

Die ersten Untersuchungen an der isolierten Niere wurden bereits von BAINBRIDGE 1914 durchgeführt. Später schlossen sich Untersuchungen über die Ausscheidungsfunktion der isolierten Niere durch VERNEY und STARLING 1922 an. Den nächsten entscheidenden Schritt taten EICHHOLTZ und VERNEY 1924 mit folgender Verbesserung des Präparates: Sie konnten durch die erweiterte Versuchsanordnung Pumpe-Lunge-Niere den Einfluß von vasoaktiven Substanzen ausschalten, welche im defibrinierten Blut spontan auftraten. 1931 führte dann WINTON an diesem System ausführliche Untersuchungen durch über den Einfluß von arteriellem und venösem Druck sowie des Ureterdrucks auf die glomeruläre Filtrationsrate. Wenige Jahre später ersetzten BAYLISS und OGDEN die Funktion von Herz und Lunge durch den Aufbau eines "pump-oxygenator-kidney" Systems.

Man unterscheidet heute im wesentlichen zwei Gruppen: Perfusionen mit Blut einerseits und Blutersatzlösungen andererseits. Wichtige Arbeiten aus der neueren Zeit über isolierte Blutperfusionen sind: MARC VETTO et al. 1967,

CARSWELL et al. 1968, WOLF et al. 1969, YAMAMOTO et al. 1969 und extrakorporale Perfusionen: BAUMAN et al. 1963, BERKOWITZ et al. 1967, NIZET et al. 1967, WAUGH und KUBO 1969. Die meisten Versuche mit Blut als Perfusionsmedium scheiterten bis heute aber an der Schwierigkeit, daß vasokonstriktorische Substanzen auftreten. Dieses Problem versuchte man auf verschiedene Weise zu bewältigen, ohne daß dieser Punkt bis heute endgültig geklärt ist. Einen positiven Einfluß im Sinne einer Steigerung der Perfusionsrate und ihrer Konstanz hatten der Einbau von Glaswollefiltern, Defibrinierung des Blutes und die Anwendung gering traumatisierender Pumpen, nachdem man festgestellt hatte, daß Erythrozyten durch mechanische Irritation vasokonstriktorische Substanzen freisetzen können. Einen gänzlich neuen Weg schlug man daher mit der Verwendung künstlicher Perfusionsmedia ein, welche zellfrei sind. Es gibt nun eine Reihe von Untersuchungen an der isolierten Niere, bei denen Plasmaersatzlösungen verwendet wurden: WEISS et al. 1959, WEISS et al. 1967, LEICHTWEISS et al. 1967, RUEDAS und WEISS 1967, BAHLMANN et al. 1967, FÜLGRAFF et al. 1968, KLINE und BUCKLEY 1969.

Hier nun schließen sich die vorliegenden Versuche an. Wir versprachen uns ebenfalls durch die Verwendung künstlicher erythrozytenfreier Lösungen die Schwierigkeit des Auftretens vasokonstriktiver Substanzen zu umgehen und stationäre Perfusionsbedingungen zu erreichen. Erstrebenswertes Ziel war es dabei, die physiologische Funktion einer in vivo Niere zu simulieren. Als Funktionskriterien dienten dabei Perfusionsrate, Urinausscheidung, glomeruläre Filtrationsrate, Natriumresorption und Gewichtsverhalten des Organs.

1.2. Fragestellung

Wir haben in der vorliegenden Arbeit versucht, diejenigen Versuchsbedingungen herauszufinden, unter denen die zellfrei perfundierte, isolierte Rattenmiere eine stationäre und möglichst physiologische Funktion aufweist. Als physiologisch bezeichnen wir dabei die Funktion, die der Arbeitsweise des Organs in vivo entspricht. Wir testeten Perfusionslösungen verschiedener Zusammensetzungen und prüften den Einfluß einer sterilen Aufbereitung der Perfusionslösung auf den Nierengefäßwiderstand und das Filtrationsverhalten der Niere.

Im zweiten Teil der Arbeit wird der Einfluß unterschiedlicher Natriumkonzentrationen auf die Perfusionsrate, glomeruläre Filtrationsrate und auf den tubulären Natriumtransport untersucht. Wir haben dazu in einer Versuchsgruppe Perfusionen mit isonatämischer Lösung durchgeführt, in einer zweiten Versuchsgruppe haben wir dann die Natriumkonzentration im Perfusionsmedium auf 125 mM/l gesenkt.

1.3. Überblick über die Ergebnisse

Mit einer sterilen und pyrogenfreien Elektrolytlösung mit 35 g/l Haemaccel erzielten wir stationäre Perfusionsbedingungen über mehr als 2 std. Die GFR betrug 1,0 ml/min g in der 30. min nach Perfusionsbeginn und 0,65 ml/min g in der 80. min. Die Prozentuale Natriumresorption fiel im gleichen Zeitraum von 95 % auf 80 % (Mittelwerte von 7 Kontrollperfusionen, die Werte bezogen auf g Nierenvergleichsgewicht).

Zur Untersuchung des Einflusses der Natriumkonzentration im Perfusionsmedium senkten wir diese in 6 Versuchen auf 125 mM/l gegenüber den Kontrollversuchen mit 145 mM/l. Dabei betrug die Perfusionsrate 9 ml/min g. Die GFR war mit 0,6 ml/min g in der 30. min und 0,45 ml/min g in der 80. min signifikant erniedrigt, die Na-

triumresorption mit 96,5 % in der 30. min und 90 % in der 80. min bezogen auf die filtrierte Natriummenge erhöht. Die natriumarm perfundierten Nieren zeigten bei deutlich erniedrigter GFR einen erniedrigten absoluten und erhöhten prozentualen Natriumtransport gegenüber den Kontrollversuchen. Das weist darauf hin, daß ein intrarenaler von Vollblut unabhängiger Regulationsmechanismus an dem vorliegenden Nierenpräparat wirksam ist.

Als Ursache für das Perfusionsverhalten und die erniedrigte glomeruläre Filtration bei natriumarmer Perfusion diskutieren wir passive vaskuläre und tubuläre Lumenänderungen.

2.0. Material und Methoden

2.1. Präparationstechnik

180 bis 250 g schwere, männliche Albinoratten vom Stamm Wistar (FW 49) wurden mit Inactin[®] (substituierte Thio-barbitursäure Fa. Promonta, Hamburg; 100 mg/kg i.p.) nar-kotisiert. Durch einen Medianschnitt wurde der Peritoneal-raum eröffnet und die rechte Niere freigelegt. Der Ureter wurde mit einem Polyäthylenkatheter katheterisiert und der Urin unter Öl aufgefangen. Die Bestimmung der Urinmenge erfolgte gravimetrisch. Distal vom Abgang der Nierenge-fäße wurde in die Aorta und in die Vena cava jeweils ein Polyäthylenkatheter eingebunden und mit Silikonschläuchen an das Perfusionssystem angeschlossen. Nach einer von WEISS et al. 1959 beschriebenen Methode war es möglich, ohne ischämische Übergangsphase die Perfusion zu beginnen, indem die Aorta proximal des Abganges der rechten Nieren-arterie erst ligiert wurde, nachdem die Perfusion begonnen war. Die Niere wurde also zwischenzeitlich mit einer Mischung von Blut und Perfusat durchspült. Zusätzliche Gefäße am Aortenstamm zwischen Katheter und proximaler Ligatur wurden ligiert, ebenso die Arteria suprarenalis.

Anfangs arbeiteten wir mit einer Anordnung für extra-korporale Perfusion nach WEISS et al. 1959. Dabei wurde die Niere nach Perfusionsbeginn excidiert und für den weiteren Versuchverlauf in eine mit Paraffinöl gefüllte und durch ein Wasserbad mit 37°C temperierte Nierenschale gelegt (Abb.1) . Dafür mussten die Perfusionsschläuche jedoch gekürzt werden, und es entstand eine ischämische Phase von maximal 5 sec. Bei späteren Versuchen haben wir des-halb die Niere in situ belassen und die Methodik von WEISS wie folgt modifiziert:

Die freipräparierte rechte Niere wurde in situ in eine mit Paraffinöl gefüllte Metallschale gelegt. Diese Metall-schale wurde durch ein Wasserbad temperiert und über ein

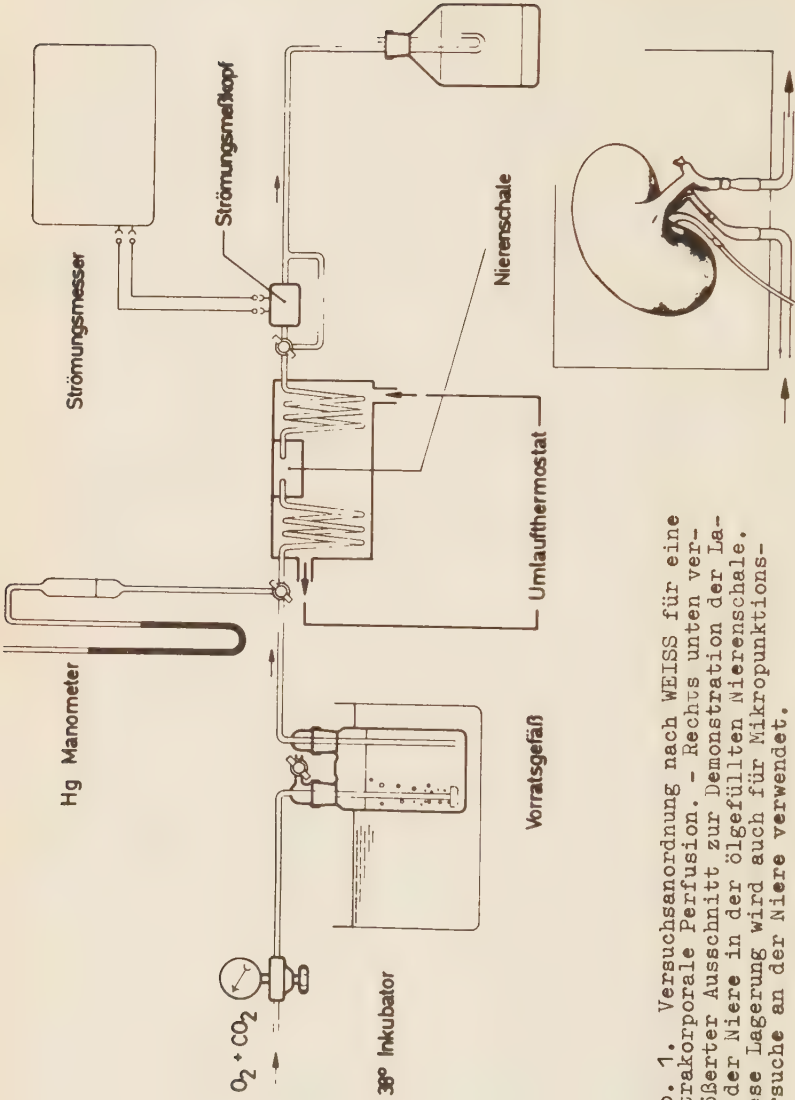


Abb. 1. Versuchsanordnung nach WEISS für eine extrakorporale Perfusion. - Rechts unten vergrößerter Ausschnitt zur Demonstration der Lage der Niere in der öligefüllten Nierenschale. Diese Lagerung wird auch für Mikropunktionsversuche an der Niere verwendet.

Stativ im Abdominalraum der Ratte fixiert, so daß die natürliche Lage der Niere am Gefäßstamm erhalten blieb. Nach dem von NISHIITSUTSUJI-UWO et al. 1967 beschriebenen Vorgehen wurde eine Glaskanüle in die Art. mesenterica sup. eingebunden und die Niere über die Aorta und Art. renalis perfundiert. Die Aorta wurde anschliessend daran proximal und distal der Kreuzungsstelle ligiert, sodaß auch hier keine Ischämiephase auftrat.

2.2. Perfusionsapparatur

Der Perfusionsdruck wurde bei den extrakorporalen Perfusionen mit einem Hg-Manometer im Seitenschluß (Abb.1) gemessen. Bei den Perfusionen in situ haben wir distal des Abganges der rechten Nierenarterie einen Polyäthylenkatheter in die Aorta eingebunden. So war eine exakte Druckmessung stromabwärts der Perfusionskanüle möglich. Dies erwies sich als notwendig, da die Glaskanüle, die in die Art. mesenterica sup. eingebunden wurde, einen wesentlich höheren Strömungswiderstand aufwies als die relativ weitulmigen Polyäthylenkatheter, welche bei der extrakorporalen Perfusion in die Aorta eingebunden wurden. Infolge des Strömungswiderstandes fiel während der Phase der Gefäßdilatation aufgrund der steigenden Perfusionsgeschwindigkeit der Perfusionsdruck von 100 mm Hg auf minimal 80 mm Hg. Der Perfusionsdruck wurde über einen elektromechanischen Druckwandler der Firma STATHAM registriert. Er wurde zu Beginn der Perfusion mit einem Feinregulierventil von der Gasflasche (Abb.1) auf 100 mm Hg eingestellt.

Der Venendruck betrug ± 2 cm H₂O. Wir erreichten das in der Anordnung nach Abb.1 indem wir zur Überwindung des Abflußwiderstandes das Auffanggefäß für die Perfusionslösung entsprechend tiefer setzten. Bei den Perfusionen in situ haben wir auf ein Auffangen des Perfusates verzichtet. Durch Eröffnung der V.cava und Absaugen des frei

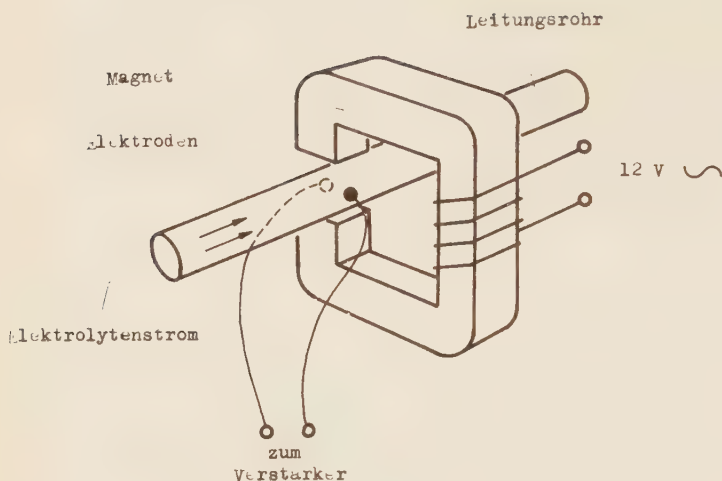


Abb. 1a. Aufbau des Flußmeßkopfes und Arbeitsweise:

Die Impulsaufnahme beruht auf der Spannungsinduktion in einem elektrischen Leiter, welcher quer zu einem Magnetfeld bewegt wird. Der elektrische Leiter ist der Elektrolytenabschnitt zwischen den beiden Elektroden. Die Elektroden liegen polar an der Peripherie des elektrisch isolierenden Leitungsrohres.

Die an den Elektroden abgegriffene Spannung $U(v)$ ist direkt proportional zum Abstand der Elektroden, zur magnetischen Feldstärke und zur mittleren Strömungsgeschwindigkeit des Elektrolyten.

$$U(v) = c \cdot \vec{B} \cdot d \cdot \vec{v}$$

$c = \text{const.}$

$\vec{B}$ = magnetische Induktion

d = Abstand der Elektroden

$\vec{v}$ = Strömungsgeschwindigkeit der Elektrolytlösung

Der somit strömungsinduzierte Impuls wird verstärkt und kann einem Registriergerät zugeführt werden.

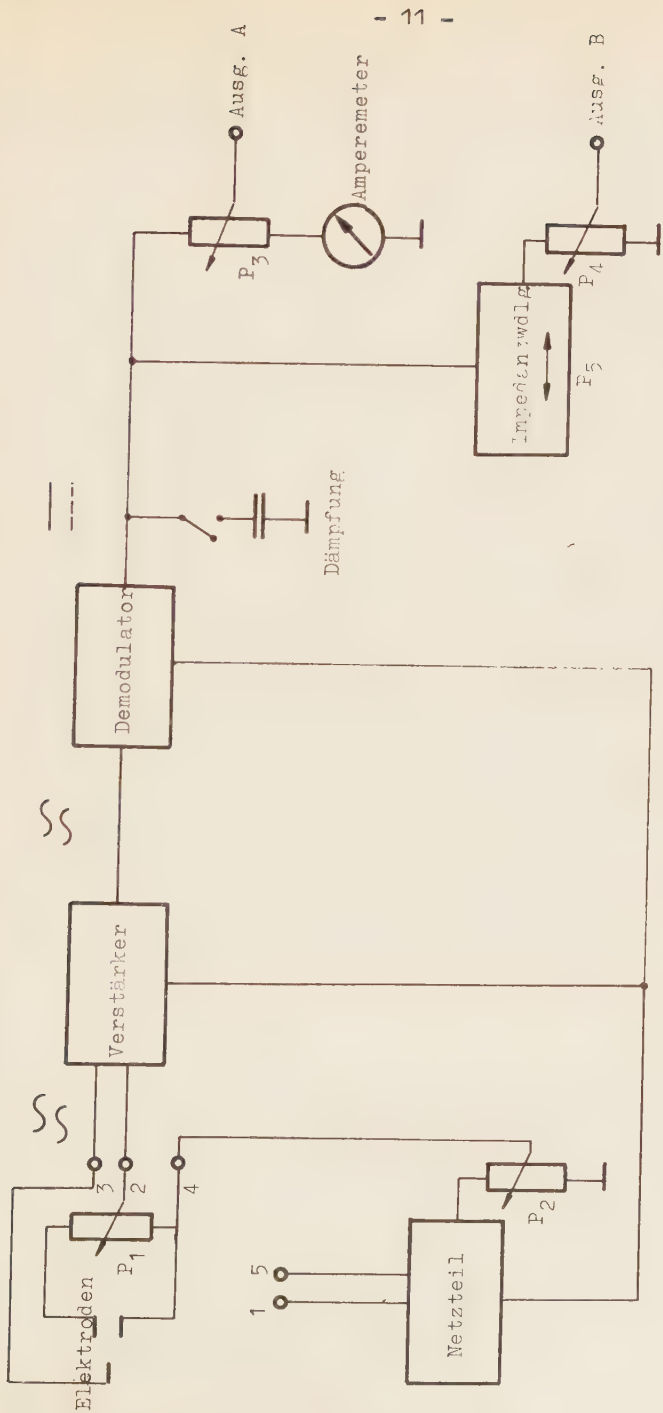


Abb. 1b. Blockschaltbild für die elektromagnetische Flußmessung. Es sind alle drei Elektroden des Meßkopfes eingezeichnet. Die beiden rechten Elektroden dienen der Synchronisierung des Meßkopfes über das Potentiometer P1. Die bezifferten Kontakte 1 und 5 dienen der Speisung des Meßkopfes, kon-

12 V, 50 Hz Wechselspannung

in die Bauchhöhle abfließenden Perfusats mittels einer Wasserstrahlpumpe erreichten wir, daß der Venendruck konstant 0 mm Hg betrug.

2.3. Strömungsmessung

Die Perfusionsrate wurde mit Hilfe eines elektromagnetischen Strömungsmessers gemessen und auf einem LINSEIS Kompensationsschreiber (L 66) fortlaufend registriert. Die elektromagnetische Strömungsmeßanlage wurde im Eigenbau gefertigt ⁺⁾ . Aufbau und Arbeitsweise des Meßkopfes sind in Abb. 1 a dargestellt. Dieses Meßprinzip wird im medizinischen Gerätebau bei einer Reihe von Firmen angewendet (STATHAM, NYCOTRON, BIONED etc.). Abb. 1 b zeigt im Blockschaltbild die Verarbeitung des Meßimpulses. Die Symmetrierung des Meßkopfes erfolgt über das Potentiometer P_1 . Die Nullspannung kann über das Potentiometer P_2 kompensiert werden. Der Meßimpuls wird verstärkt und gleichgerichtet. Die Gleichrichtung durch einen Ringdemodulator ermöglicht die Unterdrückung einer um $\varphi = 90^\circ$ phasenverschobenen Störspannung. Die Strömungsgeschwindigkeit kann am Amperemeter direkt abgelesen werden; möglich ist der Anschluß über Pot_3 oder Pot_4 an ein Registriergerät. Dem Ausgang B ist noch ein Impedanzwandler vorgeschaltet zur Nullagenregelung des Schreibgerätes über Pot_5 bei Angleichung an eine niedrige Eingangsimpedanz.

2.4. Lösungen

Tab. 1 gibt die Zusammensetzungen der von uns getesteten Lösungen wieder. Haemacelllösung wurde an jedem Versuchstag aus Haemacel, elektrolytfreie Trockensubstanz (Fa. Behringwerke, Marburg) neu angesetzt, Elektrolyte wurden aus Stammlösungen, Glucose, Harnstoff und Albumin als Trockensubstanz einzeln zugegeben. Die Lösungen wurden mit Carbo-

⁺⁾ Herrn Prof. Ch. WEISS danken wir für die freundliche Überlassung des Schaltplanes sowie eines fertigen Meßkopfes.

TYRODE	LÖSUNG I	LÖSUNG II	LÖSUNG III	STANDARD- LÖSUNG	
NaCl	138,0	145,0	110,0	115,0	mM/l
KCl	2,68	5,1	4,0	4,0	"
MgCl ₂	1,05	-	1,5	1,5	"
CaCl ₂	1,8	3,2	1,2	1,2	"
NaHCO ₃	11,9	-	25,0	25,0	"
NaH ₂ PO ₄	0,372	-	-	-	"
P-Puffer	-	4,0	-	-	"
Na-Acetat	-	5,0	5,0	-	"
Na-Ketoglut.	-	0,05	0,05	-	"
Na-Malat	-	0,1	0,1	-	"
Inosin	-	0,5	0,5	-	"
Adenin	-	0,25	0,25	-	"
Guanosin	-	0,25	0,25	-	"
Pitressin	-	120,0	-	-	mE/l
Aldosteron	-	1,0	-	-	ug/l
Glucose	5,05	3,64	4,0	6,2	mM/l
Harnstoff	-	-	6,0	6,0	mM/l
Haemaccel	-	35,0	35,0	35,0	g/l
Albumin	-	1,0	1,0	1,0	g/l
begast mit perfundiert	O ₂ /CO ₂ ex corp.	O ₂ ex corp.	O ₂ /CO ₂ in situ	O ₂ /CO ₂ in situ	

Tabelle 1

gen (O_2/CO_2 im Verhältnis 95/5 Vol%) äquilibriert. Lösung I und Lösung II wurden mit reinem Sauerstoff äquilibriert. Es erwies sich als notwendig, die Äquilibrierung bei $38^\circ C$ vorzunehmen, um bei Aufwärmung auf Körpertemperatur die Entstehung von Mikroluftblasen zu vermeiden. Nach einer ausreichenden Äquilibrierungszeit von 30 min. betrug der pH 7,35-7,45. Die Osmolarität betrug 300 mOsmol/l. Die Temperatur des Perfusats bei Eintritt in die Niere wurde durch einen Umlaufthermostaten auf $37^\circ C$ einreguliert.

Bei Lösung TYRODE, Lösung I und Lösung II richteten wir uns nach den Angaben aus der Literatur (TYRODE 1910, WEISS et al. 1967, RUEDAS und WEISS 1967). Bei allen diesen Lösungen bot jedoch die Einstellung des pH Schwierigkeiten. Wir ergänzten deshalb die Lösung II durch 25 mM/l $NaHCO_3$ und äquilibrierten mit einem physiologischen pCO_2 von 40 mm Hg durch Carbogen. Haemacelllösung III enthält dann keinen Phosphatpuffer mehr, jedoch noch Inosin, Adenin und Guanodin, weiterhin die Na-salze von Essigsäure, Ketoglutarat und Äpfelsäure. In der Literatur über isolierte Nierenperfusionen fanden wir jedoch unterschiedliche Anwendungen von Nukleosiden. Da andererseits keine einheitlichen Angaben über die Wirkung von Acetat, Ketoglutarat, und Malat vorliegen, entschieden wir uns für die Lösung, welche wir als Standardlösung bezeichnen. Dabei gingen wir von der Überlegung eines besseren Substratangebotes aus und glichen die Glukosekonzentration mit 6,2 mM/l der von BRETAG 1969 angegebenen an. Dieser Lösungstyp ergab dann die Basis für die Untersuchungen der sterilen Lösung und der Abhängigkeit der Nierenfunktion von der Na-Konzentration im Perfusionsmedium.

Die abnehmende Perfusionsrate war der zeitlich limitierende Faktor in den meisten unserer Versuche. Genauere Untersuchungen zeigten dann, daß dieses Verhalten abhängig ist vom Alter der Lösungen. Abb. 5 zeigt das typische Perfusionsverhalten bei drei aufeinanderfolgenden Versuchen, die an einem Tag mit derselben Perfusionslösung durchgeführt wurden. Durch Verwendung einer sterilen Perfusions-

lösung gleicher Zusammensetzung erreichten wir über Stunden stationäre Perfusionsbedingungen, unabhängig vom Alter der Perfusionslösung. Die untere Kurve in Abb. 5 gibt den typischen Verlauf wieder, der gekennzeichnet ist durch eine kurzfristige, steile Abnahme der Perfusionsrate und eine folgende, langsame Phase des Anstiegs. Nach etwa 30 bis 60 min wurde die stationäre Phase erreicht.

2.4.1. Sterile Lösung

Die Herstellung der sterilen Standardlösung geschah wie folgt: Haemacelllösung in einer Konzentration von 46,7 g/l wurde pyrogenfrei filtriert, in 0,5 l Flaschen abgefüllt, luftdicht verschlossen und 20 min bei 120°C und 1 Atü sterilisiert. Die Filtration erfolgte durch Asbestfilter mit 0,2 μ Porengröße der Fa. SEITZ. Die Flaschen bewahrten wir bei + 4°C auf. Am Versuchstag wurden in einem 2 l Meßkolben zu 1,5 l der sterilisierten Haemacelllösung Elektrolyte, Glukose und Harnstoff als berechnete Lösungsvolumina aus sterilen Klinikampullen zugegeben. Albumin fügten wir als Trockensubstanz hinzu. Anschließend wurde mit sterilem aqua destillata auf 2 l aufgefüllt. Wir verwendeten sterilisierte (12 std. bei 180°C) Pipetten und Abfüllgefäße einschließlich des Vorratsgefäßes der Perfusionsanordnung. In der übrigen Perfusionsapparatur erreichten wir Keimverarmung durch Aufbewahrung der Glasrohre, Schläuche und Behälter in einer Desinfektionslösung mit Natriumhypochlorit der Fa. HENKEL, Düsseldorf (Lösung "P 3" im Verhältnis 1:100 verdünnt mit aqua destillata).

2.4.2. Lösung für natriumarme Perfusion

Auch diese Lösung wurde unter sterilen Kautelen angesetzt. Die Zusammensetzung: NaCl 110; KCl 5,0; CaCl₂ 1,0; NaHCO₃ 25,0; MgCl 1,2; Glukose 14,0; Harnstoff 6,0; (Angaben in mM/l); ADH 10 mE/l (Pitressin); Haemacel 35 g/l. Nach

eigenen Messungen enthielt eine reine Haemacelllösung der Endkonzentration bereits 10,0 mM/l Natrium. Die Natriumkonzentration der fertigen Perfusionslösung betrug 143,0 - 145,0 mM/l. Osmolaritätskontrollen ergaben 305 - 310 mOsmol/l. Der pH betrug nach einer Agilibrierungszeit von 30 min in Abhängigkeit von der CO₂-Konzentration der Carbogenflaschen bei einer experimentellen Serie mit derselben Flasche praktisch konstant 7,40 - 7,46. Die Temperatur der Perfusionslösung betrug 37°C.

Wir führten zwei Gruppen von Versuchen durch. Gruppe A mit 7 Perfusionen mit der oben genannten Lösung als Kontrollgruppe, Gruppe B mit 6 Versuchen der gleichen Lösung, in der jedoch nur 90 mM/l NaCl einpipettiert wurden. Die Natriumkonzentration im Perfusat wurde flammenphotometrisch kontrolliert und war 145 bzw. 125 mM/l im Durchschnitt bei nur geringen Abweichungen bis $\pm 2,0$ mM/l. Die Osmolarität der Na-armen Lösung betrug 270 - 275 mOsmol/l.

Auf den Zusatz einer chemisch inerten Substanz zum Ausgleich der Osmolarität haben wir bewußt verzichtet, da ein Einfluß auf das Organ nicht ganz ausgeschlossen werden kann, und da wir vermuten, daß eine Änderung der Natriumkonzentration im Perfusionsmedium möglicherweise auch erst durch die veränderte Osmolarität einen Effekt auf die Nierenfunktion bewirkt.

2.5. Analytische Methoden

Zur Messung der glomerulären Filtrationsrate setzten wir der Perfusionslösung Inulin in einer Konzentration von 30 mg/100ml zu. Die Konzentration von Inulin im Perfusat und Urin wurde nach einem von SCHMIDT 1961 beschriebenen Verfahren enzymatisch bestimmt. Für das Verfahren reichen Probenmengen von 10 μ l. Diese Menge wird in 100 ml 0,1 prozentiger Perchlorsäure verdünnt. Das Inulin wird durch zehnminütiges Kochen hydrolytisch in Fruktoseeinheiten gespalten. Anschließend wird der Glukoseleerwert durch den

gekoppelten optischen Test bestimmt. Durch Zugabe von Isomerase wird dann die Fruktose zu Glukose umgelagert und bedingt eine Extinktionszunahme proportional der Inulinkonzentration. Der komplette Enzymsatz zur Inulinbestimmung ist erhältlich bei der Fa. BOEHRINGER, Mannheim. Die Extinktionsmessung erfolgte im Photometer EPPENDORF bei 334 nm gegen destilliertes Wasser.

Um Natrium und Kalium zu bestimmen, wurden 20 μ l Probe in 4 ml aqua bidestillata verdünnt und die Konzentration mit dem Flammenphotometer (BECKMANN) ermittelt. Osmolaritäten bestimmten wir mit Hilfe eines KNAUER Halbmikroosmometers. Natrium und Kalium sowie die Osmolarität wurden in Perfusat und Urin bestimmt.

Der Urin wurde in 1,5 ml EPPENDORF Röhrchen unter Paraffinöl aufgefangen. Die Urinsammelperioden dauerten jeweils 5 min, bei späteren Versuchen 10 min fortlaufend von Perfusionsbeginn an.

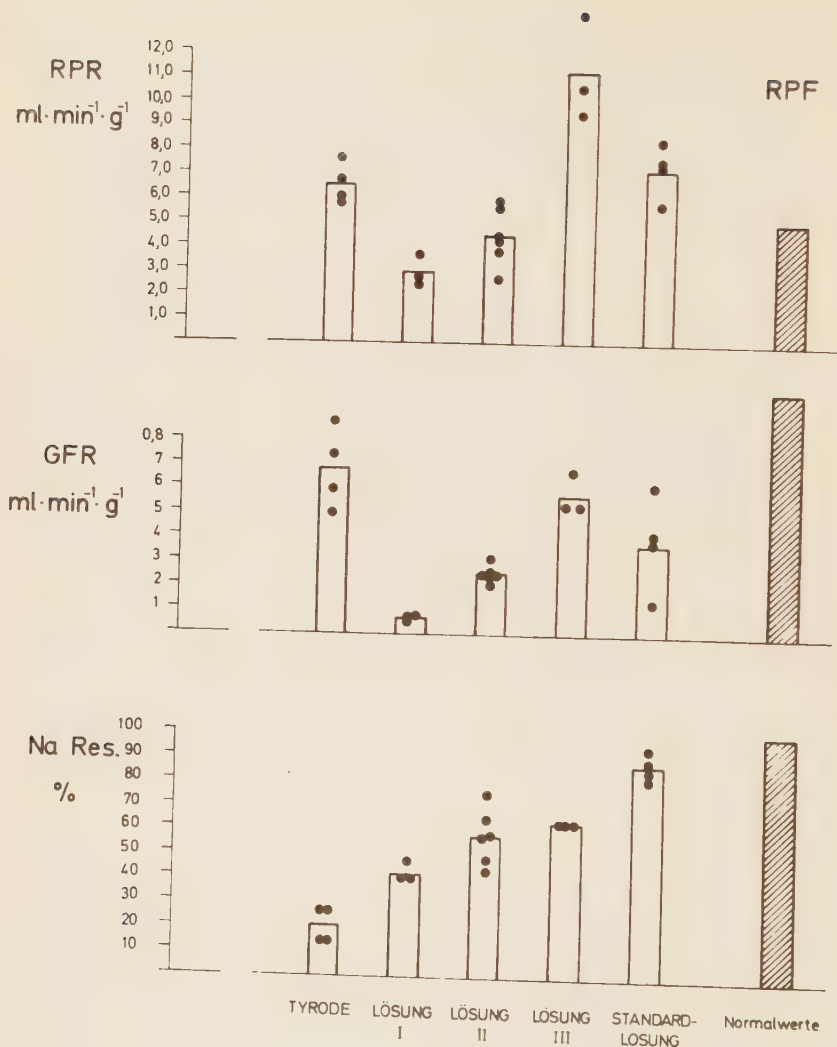


Abb. 2. Blockdiagramm zur Darstellung von RPR (renale Perfusionsrate), GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und Na Res. (prozentuale Natriumresorption) bei Perfusionen mit den Lösungen nach Tab. 1. Die schwarzen Punkte stellen die Einzelwerte dar, die Blöcke die Mittelwerte. Alle Werte in der 20. min nach Perfusionsbeginn. Normalwerte nach HOMER W. SMITH 1951. Zur Orientierung an den normalen physiologischen Durchströmungswerten dient der renale Plasmafluss (RPF)

3.0. Ergebnisse

3.1. Lösungen laut Tabelle 1

Um vergleichbare Bedingungen zu haben, wählten wir in Abb. 2 die Darstellung von Meßwerten, die alle in der 20. Minute nach Perfusionsbeginn erhoben worden sind. Es zeigt sich, daß durch den Übergang von TYRODE Lösung auf LOSUNG I zwar eine Erhöhung der prozentualen Natriumresorption erzielt wird, jedoch ist eine starke Verminderung der glomerulären Filtrationsrate die Folge. Die eigentliche Transportleistung der Niere - der absolute Natriumtransport - liegt bei LOSUNG I damit niedriger als bei TYRODE Lösung (4,3 $\mu\text{M}/\text{min g}$ gegenüber 20,8 $\mu\text{M}/\text{min g}$).

Die Entwicklung der weiteren Lösungen (Tab.1) bis zur LOSUNG III führte zu einer Erhöhung aller gemessenen Werte und einer Zunahme der mittleren Perfusionsrate über den physiologischen Bereich des renalen Plasmaflusses hinaus. Die STANDARDLOSUNG bedingt in dieser Sequenz eine weitere Steigerung der prozentualen Natriumresorption nach 20 min im Mittel bis auf 87,5 % bei erniedrigtem absoluten Natriumtransport ($T_{\text{Na}} = 47,0 \mu\text{M}/\text{min g}$) gegenüber LOSUNG III ($T_{\text{Na}} = 52,0 \mu\text{M}/\text{min g}$). Perfusionen mit STANDARDLOSUNG ergaben im Mittel in der 20. Perfusionsminute wiederum eine Perfusionsrate von 7,1 $\text{ml}/\text{min g}$, welche damit höher war als der physiologische renale Plasmafluß (5,0 $\text{ml}/\text{min g}$, vgl. Abb.2). Die glomeruläre Filtrationsrate betrug im Mittel 0,37 $\text{ml}/\text{min g}$ und ist damit gegenüber dem Normalwert von 1,0 $\text{ml}/\text{min g}$ um mehr als 50% erniedrigt.

Den zeitlichen Verlauf von Perfusionsrate, Filtrationsrate, prozentualer Natriumresorption und Urinfluß zeigen Abb.3 und 4. In Abb.3 ist der zeitliche Verlauf von extrakorporaler Perfusion mit TYRODE und LOSUNG I dargestellt. Bei Perfusionen der Niere mit haemaccelfreier Lösung nach TYRODE stieg in allen Versuchen die Perfusionsrate so steil an, daß wir die Versuche nach 35 min abgebrochen haben. Die Perfusionsrate betrug zu dieser Zeit ca. 11,0 $\text{ml}/\text{min g}$.

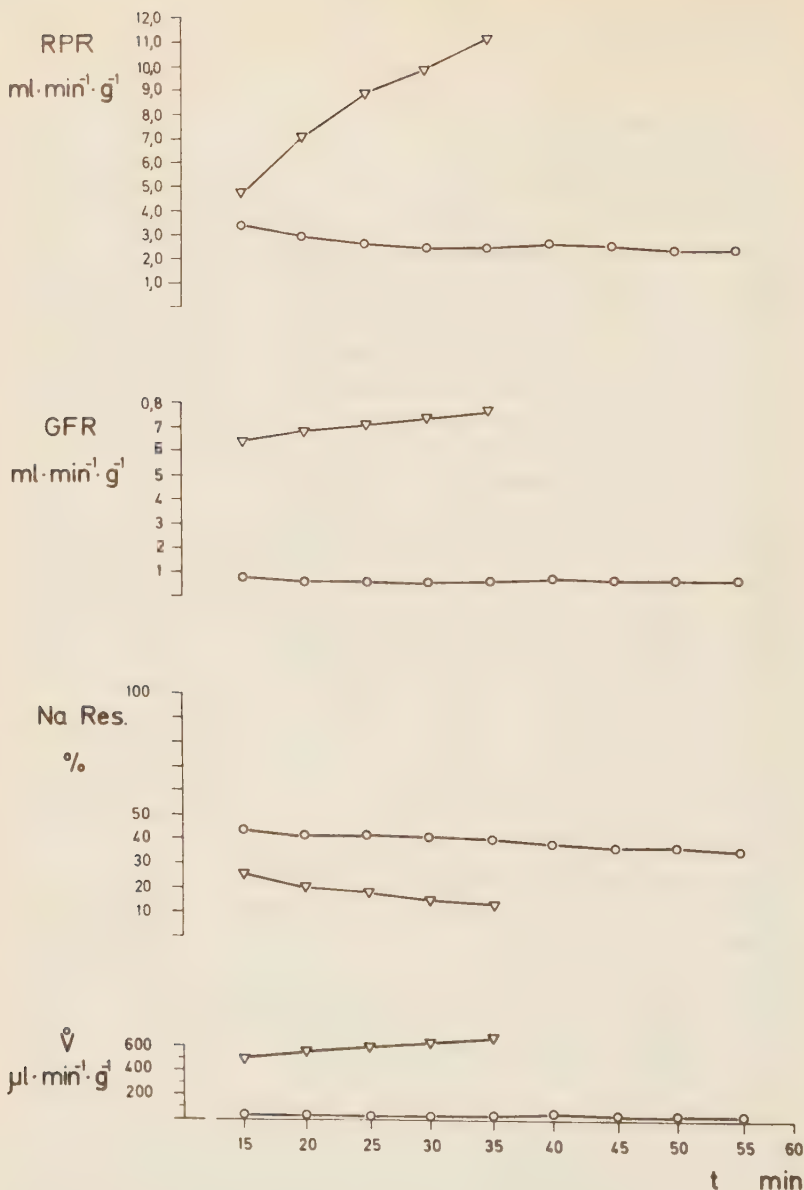


Abb. 3. Zeitlicher Verlauf der Nierenfunktionswerte als Mittelwerte der Versuche laut Abb. 2. einschließlich des Urinfluß ($\dot{V}$). Dreiecke: Perfusion mit TYRODE Lösung, wegen steil ansteigender Perfusionsrate nach 35 min abgebrochen. Kreise: Perfusion mit LÖSUNG I. Beide Perfusionsarten wurden extrakorporal durchgeführt.

- 21 -

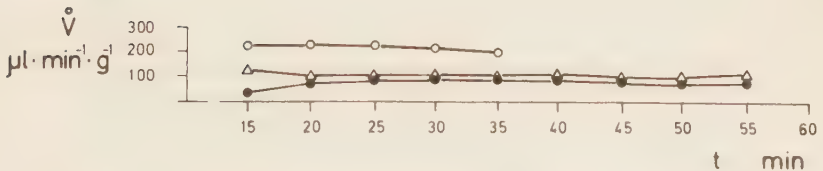
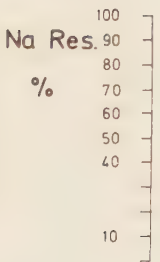
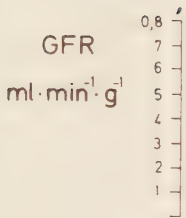
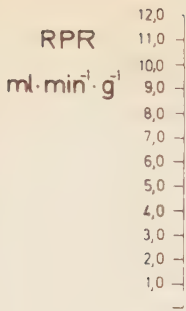


Abb. 4. Zeitlicher Verlauf der Nierenfunktionswerte als Mittelwerte der Versuche laut Abb. 2. einschließlich des Urinfluß (∇). Dreiecke: Perfusion mit LÖSUNG II; weiße Kreise: Perfusion mit LÖSUNG III; wegen zu hoher Perfusionsrate nach 35 min abgebrochen; schwarze Kreise: Perfusion mit STANDARDLÖSUNG. Vergleiche auch Tabelle 1.

Der Normalwert des renalen Plasmaflusses beträgt nach SMITH 1956 5 ml/min g. Der normale renale Blutfluß ist bei einem Hämatokriten von 46 Vol % etwa doppelt so hoch. Die LOSUNG III zeigt ebenfalls eine hohe Perfusionsrate von anfänglich 12 ml/min g, welche auf 10 ml/min g stetig abfiel. Wir brachen auch hier die Versuche nach 35 min ab, weil wir durch die hohe Perfusionsrate einen Auswascheffekt am normalerweise hypertonen Nierenmark befürchteten, welcher den prozentualen Natriumtransport reduziert hätte.

Die Filtrationsfraktion war gegenüber den Werten in vivo bei allen Versuchen stark erniedrigt. Sie blieb bei Haemacel über die Versuchsdauer hinaus etwa konstant bei 5 % und stieg nur bei einzelnen Versuchen durch die relative Abnahme der Perfusionsrate gegenüber der glomerulären Filtrationsrate zum Versuchsende hin ab. Anders war das Verhalten bei TYRODE Lösung, hier betrug die Filtrationsfraktion anfangs über 10 %, fiel jedoch im Verlauf von 30 Perfusionsminuten auf etwa 5 % ab.

Bei allen Perfusionen mit haemacelhaltiger Lösung zeigte sich, daß die Perfusionsrate bei konstantem Perfusionsdruck während der Versuchsdauer abfiel (Abb.3 und 4). Die drei oberen Kurven in Abb.5 zeigen in charakteristischer Weise die Steilheit dieses Abfalls während des Perfusionsverlaufs in Abhängigkeit vom Alter der Perfusionslösung. In Tab. 2 sind nochmal die Einzelwerte der 20. Perfusionsminute von 6 Versuchsgruppen aufgezeigt. Die Einzelversuche jeder Gruppe wurden jeweils am selben Tag mit demselben Lösungsansatz hintereinander durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß im 2. bzw. 3. Tagesversuch die Perfusionsrate in der Regel niedriger war als im 1. Tagesversuch. Für die glomeruläre Filtrationsrate zeigte sich kein spezifisches Verhalten. Setzt man jedoch RPR und GFR in Beziehung zueinander, so zeigt sich, daß im 2. bzw. 3. Tagesversuch die Filtrationsfraktion gegenüber dem 1. Tagesversuch immer erhöht war.

Durch Variation der Lösungskomponenten nach Tab.1 versuchten wir stationäre Perfusionsbedingungen innerhalb ei-

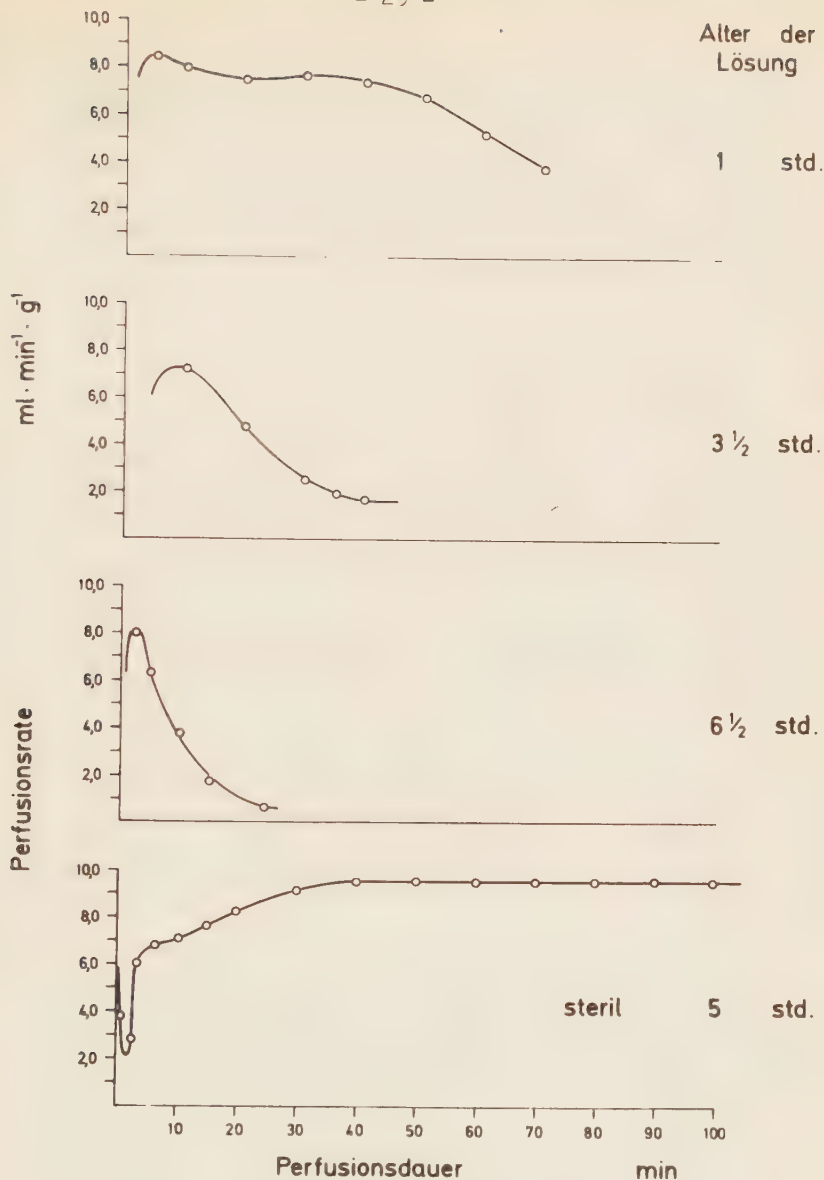


Abb. 5. Abhängigkeit des Perfusionsverlaufs vom Alter des Perfusionsmediums. Die Kurven zeigen den typischen Verlauf für je einen Perfusionsversuch mit ungebrauchter Lösung. Die ersten drei versuche wurden mit demselben Lösungsansatz nacheinander durchgeführt. Die unterste Kurve zeigt den Verlauf einer kurve mit steril angesetzter Lösung.

nes Versuches und gleichen Perfusionsbedingungen bei aufeinanderfolgenden Tagesversuchen zu erzielen. Einen wesentlichen Fortschritt brachte hier erst die sterile Aufbereitung der Perfusionslösung. Es gelang uns, mit steriler Haemacelllösung, deren Aufbereitungsmodus in Abschnitt 2.4.1. beschrieben ist, nach einer Phase des initialen Anstiegs stationäre Perfusionsbedingungen bis zum Versuchsende zu erzielen.

3.2. Natriumarme Perfusion

Abb.6 gibt den zeitlichen Verlauf der Nierenfunktionswerte wider. Es zeigte sich, daß die Perfusionsrate bei Perfusionen mit 125 mM/l Natriumkonzentration im Perfusat mit 9,0 ml/min g im Mittel um etwa 10 % erniedrigt war gegenüber den Kontrollversuchen.

Die Filtrationsrate fiel in beiden Versuchsgruppen während der Perfusionsdauer ab. Bei Perfusionen mit 125 mM/l Natrium fiel sie von 0,6 auf 0,5 ml/min g und war damit absolut niedriger als bei den Kontrollversuchen (1,0 sinkend auf 0,8 ml/min g). Die glomeruläre Filtrationsrate der Kontrollgruppe erreichte damit im Mittel physiologische Werte (Abb.1), dennoch beträgt bei der hohen Perfusionsrate die Filtrationsfraktion nur etwa 10 %, also nur die Hälfte der in vivo gemessenen Werte, unter Berücksichtigung des Haematokrites sogar nur ein Viertel.

Die prozentuale Natriumresorption betrug zu Beginn der natriumarmen Perfusionen $98,2 \% \pm 0,25$ SE in der 20. min und fiel bis zur 80. min bis auf $91,0 \% \pm 2,36$ SE. Die Werte der Kontrollversuche waren $97,1 \% \pm 0,90$ SE in der 20. Perfusionsminute und $78,9 \% \pm 2,20$ SE in der 80. Perfusionsminute.

Entsprechend dem Verhalten von glomerulärer Filtration und tubulärer Resorption war in den Versuchen mit natriumarmen Perfusionen der Urinfluß geringer als in den Kontrollversuchen. Die Urinausscheidung betrug 22,7 ul/min g in

der 20. min und 66,9 ul/min g. Die Kontrollwerte waren 41,1 ul/min g in der 20. min und 164 ul/min g in der 80. Perfusionsminute.

Tabelle 2

Versuch	RPR $\text{ml min}^{-1} \text{g}^{-1}$	GFR $\text{ml min}^{-1} \text{g}^{-1}$	FF %
I	4,8	0,05	1,0
I a	2,9	0,15	5,2
II	5,0	0,1	2,0
II a	1,1	0,1	9,1
III	12,0	0,22	1,8
III a	4,0	0,13	3,3
IV	6,8	0,13	1,9
IV a	6,9	0,34	4,9
IV b	4,2	0,55	13,1
V	7,0	0,44	6,3
V a	2,0	0,28	14,0
VI	7,7	0,23	3,0
VI a	10,0	0,5	5,0

Tab.2: Abhängigkeit von RPR (renale Perfusionsrate), GFR (glomeruläre Filtrationsrate) und FF (Filtrationsfraktion) vom Alter der nicht steril angesetzten Perfusionslösung. Linke Spalte in Zweier- bzw. Dreiergruppen die Versuche, die an einem Tage nacheinander durchgeführt wurden; dabei ist mit a der zweite und mit b der dritte Tagesversuch bezeichnet. Alle Werte sind in der 20. Perfusionsminute bestimmt.

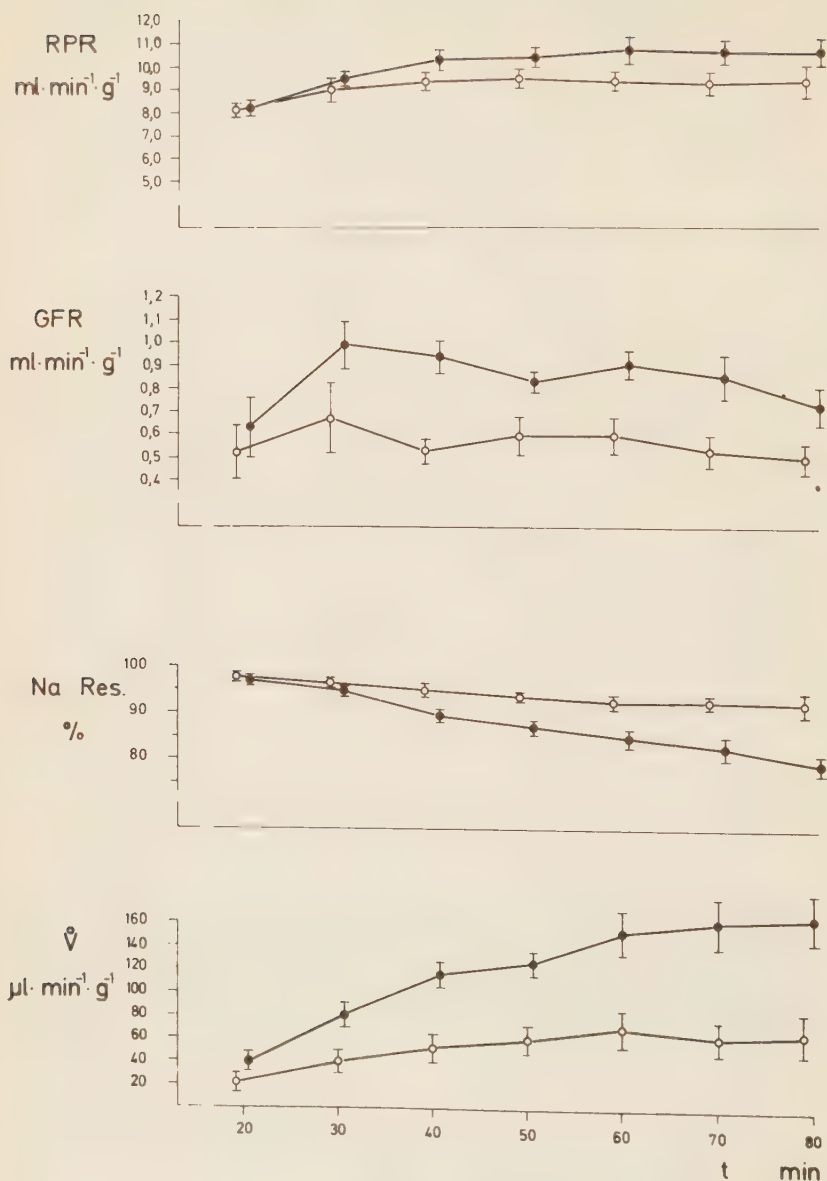


Abb. 6. Zeitlicher Verlauf der Nierenfunktionswerte. Die Punkte stellen die Mittelwerte dar mit $\pm$ standard error. Schwarze Punkte: Kontrollperfusionen (7 Versuche). Weiße Punkte: Na-arme Perfusionen (6 Versuche).

4.0. Diskussion

4.1. Perfusionsrate

Unsere Ergebnisse zeigen, daß in allen Versuchen mit nicht steriler Haemacelllösung die Perfusionsrate im Verlauf des Versuchs abfällt. Bei Tyrode bekamen wir einen solchen Anstieg der Perfusionsrate, daß die Versuche abgebrochen werden mußten, mit steriler Haemacelllösung erzielten wir nach einer Phase des Anstiegs stationäre Perfusionsbedingungen. Wie aus Abb. 5 hervorgeht, ist dies ein Einfluß, der auf die sterile Aufbereitung der Lösung zurückzuführen ist. Durch bakteriologische Untersuchungen wurde ein breites Spektrum von Anaerobiern und Aerobiern in nicht steril angesetztem Perfusat nachgewiesen. Gegen reinen Einfluß der Toxine sprechen die Befunde von GRIMBY 1965, der bei Versuchspersonen eine Zunahme der Nierendurchblutung nach dosierter Gabe von Pyrogenen fand. Auch PITTS 1963 beschreibt eine Steigerung der Nierendurchblutung durch Bakterienpyrogene. Eine hydrolytische Spaltung der Haemacel- oder Eiweißmoleküle durch Bakterien fand nicht statt. Einzelne Bestimmungen der Osmolarität von steril und unsteril angesetzten Lösungen unterschiedlichen Alters ergab keine signifikanten Unterschiede. Wir vermuten daher, daß das Bakterienwachstum zu einer Auflösung der kolloidalen Struktur der Haemacelllösung geführt hat und damit zur mechanischen Verstopfung der Nierenkapillaren.

4.2. Glomeruläre Filtration

Ein wichtiger Befund fast aller isolierten, mit künstlichem, zellfreiem Medium perfundierten Nierenpräparate ist eine Filtrationsfraktion, die gegenüber dem Normalwert in vivo stark erniedrigt ist. Dies ist ein grundsätzlicher Mangel, der die Beurteilung der transtubulären Transport-

kapazität der isoliert perfundierten Niere erschwert, solange es nicht gelingt, das tubuläre Transportsystem physiologisch zu belasten.

Eine Erklärung dafür bietet der relative Widerstandsverlust des vas efferens. Ein allgemeines Nachlassen des Gefäßtonus an der isolierten Niere wird bei einer Reihe von Autoren diskutiert (BERKOWITZ et al. 1967, NIZET 1967, WAUGH und KUBO 1969). Durch die so erhöhte Strömungsgeschwindigkeit erfolgt eine Verschiebung des Bereichs des stärksten Druckabfalls zu afferenten Arteriole hin, d.h. der Filtrationsdruck sinkt, wenn der Widerstand der afferenten Arteriole groß ist gegenüber dem der efferenten. Diese Beziehung läßt sich mathematisch so formulieren:

P sei der Perfusionsdruck vor der afferenten Arteriole, P_x der glomeruläre Kapillardruck, R_a der Strömungswiderstand der afferenten, R_e der efferenten Arteriole. Setzt man lineare Strömung voraus und wendet das Ohmsche Gesetz an, dann folgt für den glomerulären Kapillardruck als wesentliche Komponente des Filtrationsdrucks

$$P_x = \frac{R_e}{R_a + R_e} P$$

wenn $R_a \gg R_e$, folgt daraus näherungsweise:

$$P_x = \frac{R_e}{R_a} P$$

Aus dieser Formel ist ersichtlich, daß P_x kleiner werden muß, wenn durch Vasodilatation R_a nicht in dem Maße sinkt wie R_e . Hinweis auf einen solchen Mechanismus gibt der Verlauf der Perfusionsrate bei Perfusionen der Niere mit steriler Lösung (Abb.5) und mit TYRODE Lösung (Abb.3). Es zeigt sich, daß in der 10. bis 35. Minute die Perfusionsrate kontinuierlich ansteigt, was auf eine Vasodilatation hindeutet.

Andererseits erhöht eine Vasodilatation von *vas afferens* und *vas efferens* den Blutdruck in den Venolen. Nach WINTON 1931 hat eine Erhöhung des Venendrucks Rückwirkung auf das Glomerulum durch Urinstau und kann so eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate bewirken.

In vivo wird die Viskosität des Blutes im wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt, nämlich durch den Haematokrit und den Hydratations- und Oberflächenzustand der Erythrozyten einerseits und den Eiweißgehalt des Plasmas andererseits. NASHAT und PORTAL wiesen 1967 nach, daß eine Verminderung des Haematokrites zu einer Abnahme und eine Steigerung zu einer Zunahme der Filtrationsfraktion führen. HERMS et al. 1965 untersuchten herzkrankte Patienten mit einer durch Polyglobulie gesteigerten Blutviskosität und fanden bei einem stark reduzierten renalen Plasmafluß eine nur mäßig erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate. Somit spielt die Modifikation der efferenten Arteriole in ihrem hämodynamischen Widerstand als Folge veränderter Blutviskosität eine wichtige Rolle bei der Bildung des Glomerulumfiltrates. Bei dem von uns verwendeten isoliert perfundierten Nierenpräparat handelt es sich um Perfusion mit niederviscöser Lösung im Vergleich zum Blut. Wir müssen beim vorliegenden Präparat also mit einem verminderten Strömungswiderstand rechnen, welcher durch die Wirkung am *vas efferens* zu einer Abnahme des Filtrationsdrucks führt.

Eine Erhöhung des intratubulären Drucks führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtration. Unser isoliertes Nierenpräparat befindet sich schon nach wenigen Minuten im Zustand der Natriurese. Ein Stau des Glomerulumfiltrats wird umso größer, je kleiner die prozentuale Flüssigkeitsresorption ist. Tatsächlich fanden wir auch eine zunehmende Depression der GFR im Versuchsverlauf bei abnehmender prozentualer Flüssigkeitsresorption und zunehmender Urinausscheidung.

Wir finden an dem von uns dargestellten isoliert perfundierten Nierenpräparat somit zwei Mechanismen, die die Ursache für eine gegenüber den Normalwerten erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate darstellen: die relativen Wi-

derstandsbedingungen des vas efferens und der tubuläre Rückstau. Der erniedrigte Widerstand des vas efferens bewirkt einen herabgesetzten glomerulären Kapillardruck und Filtrationsdruck und ist bedingt durch Erschlaffung der Gefäßmuskulatur und niedrige Viskosität des Perfusionsmediums. Diese Deutung der gegenüber Normalwerten in vivo erniedrigten glomerulären Filtrationsrate wird gestützt durch die beobachtete allgemein erniedrigte Filtrationsfraktion von nur 5 % (Normalwert nach SMITH 1956 ca 20 %). Der erhöhte tubuläre Rückstau hat seine Ursache in einer Druckerhöhung in den Venolen und in einer verminderten tubulären Resorption.

4.3.0. Natriumarme Perfusion

Der von uns gefundene Einfluß der Natriumkonzentration im Perfusionsmedium auf die Perfusionsrate entspricht den Befunden anderer Autoren, die eine Steigerung des RPF bei Kochsalzinfusionen fanden (LEVINSKY und LALONE 1963). Auch an der isolierten Niere sind Versuche mit NaCl-Belastung durchgeführt worden, jedoch sind die Ergebnisse hier unterschiedlich (NIZET 1967, KRAMER et al. 1969, YAMAMOTO et al. 1969). NAVAR et al. 1966, GAZITUA et al. 1969 zeigten, daß die Erhöhung der Plasmaosmolarität durch NaCl aber auch durch Mannitol, Glukose, Harnstoff oder Dextrose zu einer Steigerung der Nierendurchblutung führt. Die Steigerung der Nierendurchblutung durch Mannitol wird als klinisch therapeutischer Effekt ausgenützt. Bei NaCl nimmt man auch eine aktive myogene Reaktion aufgrund von Na^+ Ionen an. Die Wirkung der anderen Substanzen wird nach dem heutigen Stand der Ergebnisse einem osmotischen Effekt zugeschrieben.

Während die Infusionstechnik am Tier Herz-Kreislauf-Effekte, Wirkungen auf die Nebenniere, Einflüsse auf im Blut zirkulierende Substanzen hormoneller Wirkung, Viskositätsänderungen des Blutes und Änderungen des kolloidosmotischen Drucks nicht oder nur indirekt ausschließen kann, stehen bei unserer frei isolierten Nierenperfusion im wesentlichen drei Mechanismen zur Diskussion:

1. Änderung des Intrazellulärtraumes
2. Aktive myogene Reaktion
3. Änderung der Zahl der durchströmten Nephrone.

Sie können einerseits die vaskuläre Reaktion der isolierten Niere auf eine veränderte NaCl-Konzentration erklären, andererseits bieten sie eine theoretische Grundlage für das Verhalten der GFR. Sie sollen deshalb im folgenden diskutiert werden.

4.3.1. Perfusionsrate

Der Hydrierungszustand der Gefäßwände hat einen Einfluß auf den vaskulären Widerstand unabhängig von aktiver Konstriktion der Gefäßmuskulatur (HARVEY 1960, HADDI und SCOTT 1965). Durch osmotische Flüssigkeitsaufnahme in die Gefäßwandzellen erfolgt eine Einengung des Gefäßlumens. Diese transzelluläre Flüssigkeitsverschiebung bei plötzlicher Änderung der Plasmaosmolarität hat einen starken initialen phasischen Anteil (YAMAMOTO et al. 1969, GAZITUA et al. 1969). Die Steilheit und der Absolutwert der entsprechenden Durchblutungsänderung sind abhängig vom Diffusionscharakter der osmotisch wirksamen Substanz.

Bemerkenswert ist bei unseren Perfusionen mit 125 mM/l NaCl initial eine gesteigerte Wasseraufnahme der Endothelzellen zu erwarten. Zu Beginn der Perfusion müßte dann die Perfusionsrate stärker von den Kontrollwerten abweichen als später im Perfusionsverlauf. Abb. 6 zeigt jedoch ein zeitlich divergentes Verhalten der mittleren Perfusionsrate beider Versuchsgruppen. Wir nehmen daher an, daß es neben einer Überhydratation der Gefäßendothelzellen zur Ausbildung eines interstitiellen Ödems kommt mit konsekutiver Erhöhung des perikapillären Drucks. Gravimetrisch fanden wir hierfür einen geringen Anhalt. Das Gewicht der natriumarm perfundierten Nieren betrug $1,22 \text{ g} \pm 0,12 \text{ g}$, das der kontrollperfundierten $1,28 \text{ g} \pm 0,11 \text{ g}$ (Mittelwert $\pm$ SD).

Es ist weiterhin auf die Möglichkeit einer aktiven myogenen Reaktion der Nierengefäße aufgrund veränderter intravasaler Natriumkonzentration hinzuweisen. Eine Reihe von Untersuchungen sind durchgeführt worden über die Reninsekretion in Abhängigkeit von der plasmatischen Natriumkonzentration (BROWN et al. 1965, BROWN et al. 1966, NIELSEN und KOLLER 1966, FIPPOCK und HANROFT 1958, KIHARA 1968, NASH et al. 1968). Eine Steigerung des Gesamt-Reninreninwertes der Ratten nach Na-Mangelernährung sowie eine Verminderung bei Na-Belastung wurden von GROSS et al. 1964, ODA und ZIEGLER 1965, COCKETT et al. 1967 nachgewiesen.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von YAMAMOTO et al. 1969 an der isolierten, mit Erythrozyten-suspension perfundierten Hundeniere. Durch exakte alleinige Senkung der Natriumkonzentration im Perfusionsmedium konnte eine vorübergehende Vasokonstriktion nachgewiesen werden. Danach bewirkt die Änderung der plasmatischen Natriumkonzentration eher als der stationäre Spiegel eine Aktivierung von Angiotensin. Wie im vorhergehenden Teil beschrieben, läßt sich ein solches initial verstärktes Verhalten aus unseren Ergebnissen nicht ableiten.

BERKOWITZ et al. 1967 haben bei isolierten Vollblutperfusionen der Hundeniere gezeigt, daß nach einer Perfusionsdauer von ca. 100 min spontan eine Vasodilatation auftritt. Gleichzeitig wiesen sie in diesem Perfusionsstadium eine starke Verarmung des Perfusats an Renin-Substanz nach. Ausgehend davon, daß die Bildung von Angiotensin positiv korreliert mit der Konzentration an Reninsubstrat (GOULD et al. 1966, HAAS und GOLDBLATT 1967, PICKENS et al. 1965) läßt sich an unserem Präparat das Gefäßverhalten nicht erklären. Die genannte Divergenz der Perfusionsraten (Abb.6) spricht im ersten Perfusionszeitraum gegen das Vorliegen eines Renin-Angiotensin Mechanismus. Wenn die natriumarm perfundierten Nieren verstärkt Angiotensin aktivieren, sollten diese Nieren entsprechend schneller an Renin-Substrat verarmen und sollten im späteren Perfusionsstadium die gleiche Perfusionsrate wie die Kontrollnieren aufweisen.

Die genannten Mechanismen einer passiven Änderung des Gefäßwiderstandes durch osmotische Flüssigkeitsverschiebung einerseits oder einer aktiven myogenen Reaktion andererseits brauchen nicht uniform an der Gesamtniere wirksam zu sein, sondern sie können auch eine Verschiebung der intrarenalen Durchblutungsprofile bewirken.

Der Einfluß des HKT auf die Nierendurchblutung ist bekannt durch DE WARDENER et al. 1951, SPENCER 1951, SHARE 1952, APERIA et al. 1968, NASHAT et al. 1969 finden eine Steigerung der medullären Nierendurchblutung bei Senkung des HKT. Wir müssen beim vorliegenden Präparat also mit einer gesteigerten Markdurchblutung rechnen. Anhalt dafür

bietet die vermehrte Natriumausscheidung. Eine erhöhte Markperfusion führt zur Senkung der medullären Hypertonizität und zur Natriurese.

Die bei unseren Versuchen beobachtete erniedrigte Perfusionsrate bei natriumarmer Perfusion führen wir zurück auf transzelluläre osmotische Flüssigkeitsverschiebung mit Einengung des Gefäßlumens. Für einen phasischen Einfluß eines Renin-Angiotensinmechanismus auf die RPR fanden wir keinen Anhalt.

Daß unser isoliertes Nierenpräparat jedoch noch ein aktives myogenes Restverhalten aufweist, zeigt der Verlauf der GFR, wie wir weiter unten ausführen werden.

4.3.2. Glomeruläre Filtrationsrate

Es gilt als gesichert, daß bei Kochsalzbelastung die glomeruläre Filtrationsrate ansteigt (SELKURT 1954, LEVINSKY und LALONE 1963, HIERHOLZER und ULLRICH 1969, KRAMER et al. 1969). Entsprechend fanden wir bei der Perfusion mit 145 mM/l Na^+ eine glomeruläre Filtrationsrate, die etwa doppelt so hoch war wie bei Na-armer Perfusion mit 125 mM/l Na^+ . Dieses Ergebnis ist insofern von Bedeutung, als der Einfluß der Na-Konzentration auf die glomeruläre Filtrationsrate bestehen bleibt, trotz Ausschaltung der komplexen Funktionen einer Durchblutung in vivo.

Eine osmotische Wasseraufnahme der Tubuluszellen mit folgender Lumeneinengung und Abnahme der GFR bei Perfusion mit 125 mM/l ist eine Deutung entsprechend der vaskulären Reaktion bei Na-armer Perfusion. KRUHOEFFER 1960 wies in histologischen Untersuchungen nach, daß bei NaCl-Diurese ähnlich wie bei Mannitol oder Sulfat eine Abflachung des Tubulusepithels mit entsprechender Lumenerweiterung zu finden ist.

1968 wiesen HORSTER und THULAU nach, daß bei Ratten unter Na-Mangel die Gesamtfiltrationsrate und die der oberflächlichen Glomeruli abnimmt, die Filtrationsrate juxtamedullärer Glomeruli jedoch ansteigt. Im Verhalten

der Gesamtfiltration entsprechen unsere Ergebnisse diesen Befunden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß HORSTER und THURAU den Na-Mangel durch wochenlange Na-arme Kost erzielten. Analog dem Verhalten der Perfusionsrate wäre die Ursache einer verminderten GFR bei Na-armer Perfusion in einer relativen Konstriktion des vas afferens zu suchen.

Setzen wir voraus, daß die isoliert perfundierte Niere unserer Anordnung an Renin-Substrat verarmt, sollte dieser Effekt vorübergehend sein. Abb. 6 zeigt, daß bei beiden Versuchsgruppen ein vorübergehendes Minimum der GFR im Mittel auftritt (von 6 Versuchen 4 bei 125 mM/l Na^+ , 4 von 7 Versuchen bei 145 mM/l Na^+). Die Phase des Abfalls zum Minimum entspräche einer relativen Dilatation der afferenten Arteriolen. Daß dieses Minimum, wie aus dem Verlauf der Perfusionsrate ersichtlich, noch in die Phase der allgemeinen Widerstandsabnahme fällt, macht eine solche Erklärung wahrscheinlich. Das Auftreten einer irreversiblen Vasodilatation im Verlauf von Nierenperfusionen wird von mehreren Autoren beschrieben (BERKOWITZ et al. 1967, WAUGH und KUBO 1969, NIZET 1963). Sollten - wie auf Seite 33 diskutiert - die Na-arm perfundierten Nieren aufgrund erhöhter Angiotensinbildung eher an Renin-Substrat verarmen, so könnte sich dieses in einer zeitlichen Vorverschiebung des GFR-Minimums zeigen. Als myogene Reaktion lassen sich Änderungen der Filtrationsrate und zeitliche Verschiebungen im Verlauf unter der Voraussetzung einer Renin-Verarmung erklären.

SELKURT 1954 diskutiert eine Abnahme der funktionellen Glomerula unter Hydropenie. THOMPSON et al. 1951 wiesen am Hund durch Untersuchung der maximalen Transportkapazität der Gesamtniere für Glukose nach, daß unter normalen Bedingungen alle Glomerula in Funktion sind, und nur bei Reduktion der GFR unter 50 % stellen ganze Glomerula ihre Filtration ein. THOMPSON et al. zeigten, daß Erhöhung der Gesamtfiltration durch Kochsalzinfusion keine Eröffnung zeitweise inaktiver Nephronen bewirkt. Daß andererseits eine reninabhängige Verschiebung der Filtrations-

verhältnisse zwischen kortikalen und juxtamedullären Nephronen aufgrund unterschiedlicher Na-Aufnahme eintritt, machen die neueren Befunde von GAVRAS et al. 1970 unwahrscheinlich. GAVRAS et al. finden eine gleichsinnige positive Zunahme der Renin-Konzentration in kortikalen und juxtamedullären Nephronen unter Na-Mangel.

Zusammenfassend erscheint uns eine myogene intrarenal an einen Renin-Angiotensin-Mechanismus gebundene Reaktion auf unterschiedliche Na-Konzentration mit Wirkung auf die GFR wahrscheinlich. Unter den von uns gewählten Bedingungen einer artifiziellen Nierenperfusion lassen wir aus dem Verhalten der GFR jedoch nur eine zeitlich begrenzte myogene Aktivität ab. Was darüberhinaus an konstanten Differenzen in RPF einerseits und GFR andererseits aufgrund unterschiedlicher Na-Konzentration im Perfusionsmedium auftritt, hat vermutlich seine Ursache in osmotischen Flüssigkeitsverschiebungen zwischen ECR und ICR. Bei Senkung der NaCl-Konzentration auf 125 mM/l erfährt das Kapillarendothel und das Tubulusepithel eine osmotische Schwellung mit mechanischer Einengung des Lumens. Andererseits entsteht durch Überhydratation des Interstitiums eine Erhöhung des perikapillären und des peritubulären Druckes.

4.3.3. Natriumtransport

Unsere Befunde zeigen, daß bei Perfusionen mit 145 mM/l Na⁺ gegenüber den Na-armen Perfusionen die isolierte Niere bei einer gleichzeitig erhöhten GFR deutlich mehr Natrium ausscheidet. (Abb.6). Eine solche positive Korrelation zwischen Na-Exkretion und GFR wird geschildert von LEAF et al. 1949, SELKURT 1950, WESSON et al. 1950, GAUER und HENRY 1956, MARKLEY et al. 1957, Daß jedoch die Na-Exkretion nicht ausschließlich gesteuert wird durch die GFR zeigen die Untersuchungen von LEVINSKY et al. 1959, DE WARDENER et al. 1961, LEVINSKY und LALONE 1963, BLYTHE und WELT 1964, RECTOR et al. 1964, REINHARDT et al. 1964, CIRSENA et al.

1966. Diese Autoren wiesen nach, daß eine gesteigerte Na-Exkretion bei NaCl-Belastung auch möglich ist trotz unveränderter GFR, ja sogar bei erniedrigter Filtration. Der intrarenale Mechanismus, welcher zur Natriurese unter Kochsalzbelastung führt, ist also immer noch umstritten. Es wird auch das Bestehen eines natriuretischen Hormons diskutiert (LICHARDUS und PEARCE 1966).

Die Tatsache, daß die Niere zu einer Zeit, da die plasmatische Na-Konzentration stark erhöht ist (bis 170 mM/l) bei gleicher GFR mehr Natrium resorbiert, erscheint paradox. Dies Phänomen deutete BRESLER als Folge eines trans-tubulären passiven Diffusionsmechanismus für Natrium, wobei bei erhöhtem Na-Load die prozentuale Na-Resorption vermindert ist. Die Befunde von BRESLER können durch folgende Überlegungen gestützt werden: Kochsalzbelastung führt primär durch die Infusion oder sekundär durch osmotischen Wassereinstrom zu einer Expansion des ECR. Die Folge ist eine Abnahme des kolloidosmotischen Druckes. Die Natrium-Exkretion kann dabei durch eine substituierende Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes vermindert werden (ORLOFF und BLAKE 1951, VOGEL et al. 1955, MARTINO und EARLEY 1967, NIZET et al. 1968, LEWY und WINDHAGER 1968, KECK et al. 1968, WINDHAGER und LEWY 1969). Gleichzeitig wird durch die Abnahme des kolloidosmotischen Druckes der effektive Filtrationsdruck erhöht. Andererseits bewirkt eine Erhöhung der Filtrationsfraktion eine Steigerung des kolloidosmotischen Druckes des Perfusats in den postglomerulären Kapillaren. Daraus ergibt sich eine Zunahme des passiven Flüssigkeitsstromes aus den Tubuluszellen in die peritubulären Kapillaren. Entsprechend ist auch der passive Anteil des Natriumtransportes gesteigert. Durch Mikropunktionsversuche an Ratten zeigten hierzu LEWY und WINDHAGER 1968, WINDHAGER und LEWY 1969 eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Halbwertszeit der proximalen Flüssigkeitsresorption und der Filtrationsfraktion. BRUNNER und GALLA 1971, FAICHUK et al. 1971 fanden eine direkte Korrelation zwischen tubulärer Resorption und postglomerulärer Eiweißkonzentration.

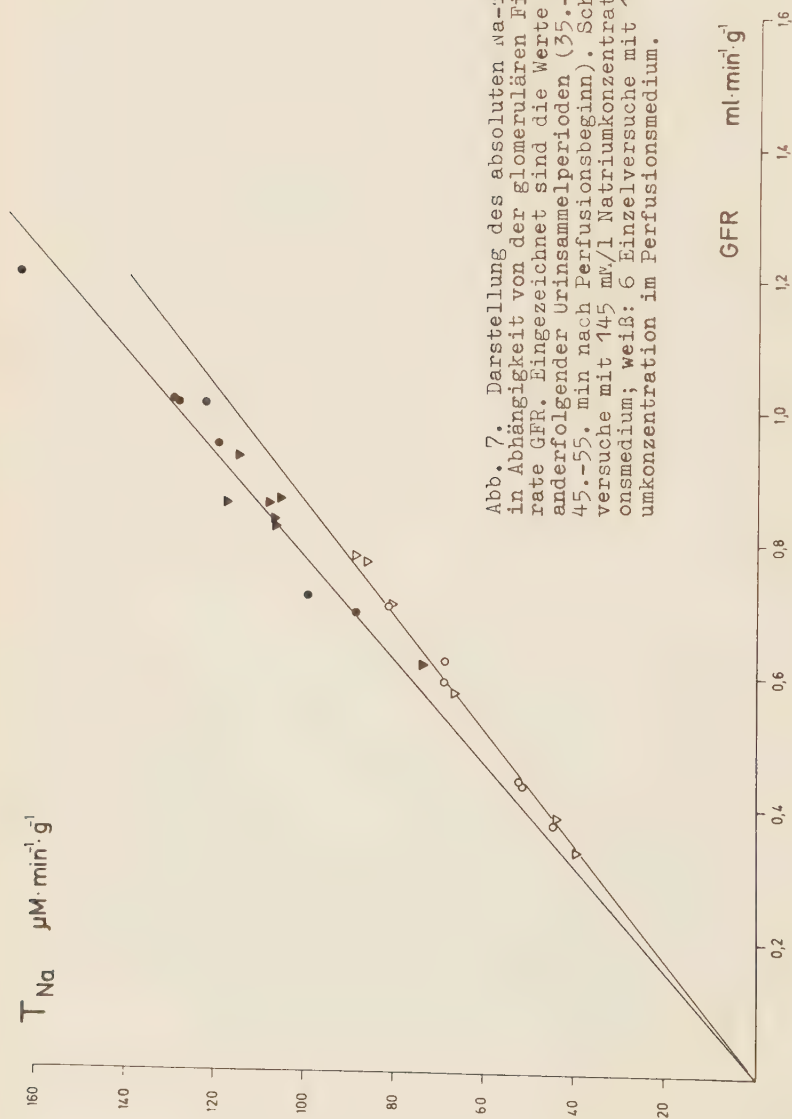


Abb. 7. Darstellung des absoluten Na-transportes T_{Na} in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate GFR. Eingezeichnet sind die Werte zweier aufeinanderfolgender Urinsammelperioden (35.-45. min und 45.-55. min nach Perfusionsbeginn). Schwarz: 7 Einzelversuche mit 145 mM/l Natriumkonzentration im Perfusionsmedium; weiß: 6 Einzelversuche mit 125 mM/l Natriumkonzentration im Perfusionsmedium.

Diese Theorie kann durch unsere Befunde gestützt werden. Abb.7 zeigt in der Gruppe der Kontrollperfusionen gegenüber den Na-armen Perfusionen einen höheren absoluten Na-Transport. Gleichzeitig ist in dieser Gruppe die Filtrationsfraktion erhöht; sie betrug in der 30. Perfusionsminute 12,1 % und fiel bis auf 7,2 % in der 80. min ab. Im Gegensatz hierzu war bei Na-armer Perfusion die Filtrationsfraktion in der 30. min 7,5 % und in der 80. min 5,3 %. Wir nehmen an, daß Haemaccel in gewissem Grade eine Funktion als kolloidale Ersatzsubstanz für Eiweiß ausübt. Somit bedingt möglicherweise bei erhöhter Filtrationsfraktion der gesteigerte kolloidosmotische Druck in den peritubulären Kapillaren einen verstärkten passiven Anteil des transtubulären Natriumtransportes.

Grundsätzlich ist festzustellen, daß die erhöhte Na-Exkretion eine Folge der Dissoziation zwischen glomerulär-filtrierte und tubulär-resorbierte Natrium ist. Es besteht jedoch die Frage, ob die plasmatische Natrium-Konzentration auch per se, unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate, einen Einfluß auf die absolute tubuläre Resorption besitzt. Die Angaben in der Literatur sind darüber unterschiedlich: SELKURT und POST 1950, LEWY und WINDHAGER 1952, WESSON und ANSLOW 1955, KRUHÖFFER 1960 fanden keinen Einfluß der plasmatischen Natrium-Konzentration nach Infusion hypertoner Kochsalzlösung, solange die GFR konstant blieb. Dabei ist jedoch zu beachten, daß SELKURT und POST Untersuchungen durchführten im tubulären Sättigungsbereich des Na-Transports, in dem Bereich also, in dem eine Steigerung der plasmatischen Natrium-Konzentration nicht mehr zu einer Zunahme des aktiven Transportes führt. Sie konnten demzufolge keine Abhängigkeit der tubulären Transportkapazität vom plasmatischen Na-Spiegel finden. Im Gegensatz dazu zeigten GREEN und FARAH 1949, TOUSSAINT und VERBERSTATEN 1960, BRESLER 1960, KAMM und LEVINSKY 1960 eine positive Korrelation zwischen tubulärem Natriumtransport und plasmatischer Natriumkonzentration unabhängig von der GFR.

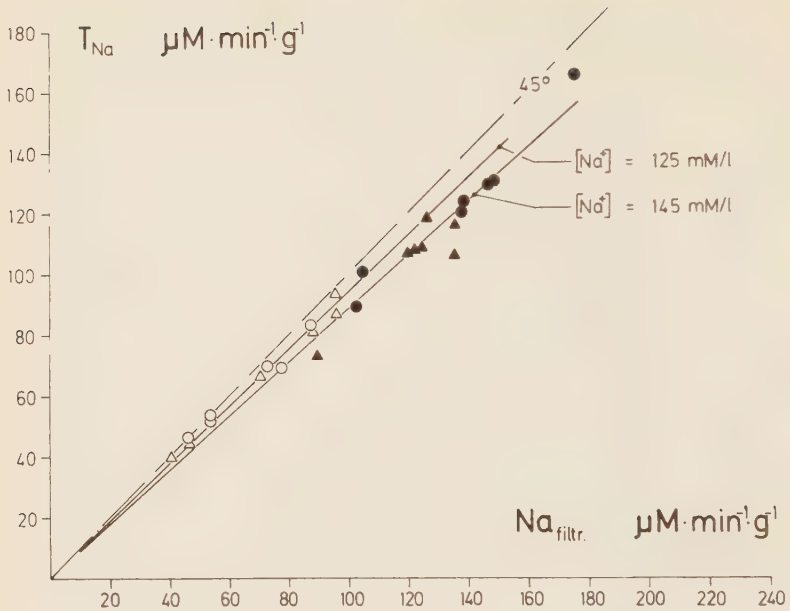


Abb. 8. Abhängigkeit des resorbierten Natriums T_{Na} vom filtrierten Natrium. Darstellung der Werte entsprechend Abb. 7. Mit 45° Achse ist die Gerade (strichpunktiert) bezeichnet, die einer prozentualen Natriumresorption von 100 % entspräche. Bei Perfusion mit 145 mM/l verläuft die Regressionsgerade aus den Einzelversuchen flacher als bei Perfusion mit 125 mM/l.

Unsere Befunde (Abb.7) entsprechen denen der letztgenannten Autoren. Obgleich unsere Werte des absoluten Natriumtransportes beider Versuchsreihen auseinanderliegen, zeigen die Regressionsgeraden, daß bei gleicher GFR die Kontrollperfusionen einen höheren absoluten Natriumtransport aufweisen als die Na-armen Perfusionen.

Es muß also zusätzlich zu der Erhöhung des transtubulären Natriumtransportes über den Mechanismus einer GFR Steigerung und folglich veränderten FF einen direkten intrarenalen Einfluß der plasmatischen Natrium-Konzentration auf den transtubulären Transport von Natrium geben.

Abb.8 zeigt die Abhängigkeit von filtriertem zu resorbiertem Natrium für 125 und 145 mM/l im Perfusat. Dabei zeigt sich, daß im ersteren Fall die Niere durchschnittlich 93 % des filtrierten Na resorbiert, im letzteren 87 %. Bei geringerer Na-Belastung transportiert die Niere zwar absolut weniger, jedoch - da prozentual mehr - gegen einen höheren transtubulären Gradienten. Geht man davon aus, daß der Natriumtransport Energie verbrauchend ist, diese Energie in unserem isolierten Nierenpräparat jedoch beschränkt ist, so entspricht dies qualitativ den Bedingungen der chemischen oder elektrischen Transportleistung, so daß bei konstanter Energie absolute und prozentuale Na-Resorption eng gekoppelt sind. Ein energetischer Anschlag, an dem sich das Präparat befindet, erweist sich somit als gutes Regulativ für einen physiologisch sinnvollen Na-Transport. Diese Vorstellung läßt sich möglicherweise auf die Funktion einer Niere in vivo übertragen.

5. Schlußbetrachtung

In der beschriebenen isolierten Niere glauben wir ein Präparat gefunden zu haben, welches eine gewisse Aussage-möglichkeit bietet über die Funktion biologischer Regel-mechanismen.

Wir fanden bei Perfusionen mit Na-armer Lösung von 125 mM/l Na^+ eine erniedrigte Perfusionsrate, herabge-setzte GFR und Urinausscheidung bei gleichzeitig erhöhter prozentualer Natriumresorption. Wir erklären das Verhalten von RPF und GFR durch passive vaskuläre und tubuläre Lumen-änderung aufgrund transzellulärer osmotischer Flüssigkeits-verschiebungen. Das Bestehen einer aktiven myogenen Reak-tion mit Wirkung auf die GFR konnten wir jedoch besonders in der ersten Phase der Perfusion nicht ausschließen.

Die bei den Kontrollversuchen vorliegende Beziehung: $T_{\text{Na}} = 127 \text{ uM/ml GFR}$ ist linear bis zu den bei uns gemesse-nen maximalen Werten der GFR (1,2 ml/min g) und läßt vermuten, daß die isolierte Niere in ihrer Transport-leistung zwar beeinträchtigt ist, jedoch das Prinzip der glomerulär tubulären Balance bestehen bleibt. In Einzel-werten fanden wir sogar supranormale Transportraten.

Der von uns gefundene Einfluß von NaCl auf die Perfu-sionsrate, GFR, Natriumtransport und Urinausscheidung entspricht den Befunden aus der Literatur. Während die genannten Autoren jedoch eine Reihe von korporalen oder an die Existenz von Vollblut gebundenen Effekten nicht oder nur indirekt ausschließen können, beweisen unsere Befunde einen direkten intrarenalen, von solchen Faktoren unabhängigen Einfluß der NaCl-Konzentration im Perfusions-medium auf die Nierenfunktion.

Abkürzungen

GFR	=	glomeruläre Filtrationsrate
RPR	=	renale Perfusionsrate
RPF	=	renaler Plasmafluß
ICR	=	intrazellulärer Raum
HKT	=	Haematokrit
↓	=	Urinfluß
Na Res.	=	tubuläre Natriumresorption
T _{Na}	=	Natriumtransport
FF	=	Filtrationsfraktion
P	=	Perfusionsdruck
P _x	=	glomerulärer Kapillardruck
R _a	=	Strömungswiderstand der afferenten Arteriole
R _e	=	Strömungswiderstand der efferenten Arteriole
SD	=	Standardabweichung
SE	=	Standardfehler = $\frac{SD}{\sqrt{n}}$ (bei n Werten)
P _{O₂}	=	Sauerstoffpartialdruck
P _{CO₂}	=	Kohlendioxydpartialdruck
mmol/l	=	mmol/l (in Abweichung von dem sonst internat. anerkannten Symbol)

LITERATURVERZEICHNIS

- APFRIA, A.C., LIEBOW, A.A., ROBERTS, L.E.: Renal adaption to anemia. *Circ. Res.* 22: 489 (1968)
- BAHLMANN, J., GIEBISCH, G., OCHWADT, B., SCHOEPPE, W.: Microcirculatory study of isolated perfused rat kidney. *Amer. J. Physiol.* 212: 77 (1967)
- BANKS, A.W., JACKSON, T.W., NILES, E.M.: Functional evaluation of isolated perfused rat kidney. *J. Appl. Physiol.* 18: 1239 (1963)
- BAYLISS, J.E., JORDAN, E.: "Vaso-tonins" and the pump-oxygenator-A brief-preparation. *J. Physiol., London* 77: 34 (1932-1933)
- BERKOWITZ, H.D., MILLER, L.D., ITSKOVITZ, H.D.: Renal function and the renin-angiotensin system in the isolated perfused kidney. *Amer. J. Physiol.* 213: 928 (1967)
- BLYTHE, W.B., WELT, L.G.: Dissociation between filtered load of sodium and its rate of excretion in the urine. *J. clin. Invest.* 42: 1491 (1964)
- BRENNER, B.M., GALLA, J.H.: Influence of postglomerular nephrositis and protein concentration on rat nephron fluid transfer. *Amer. J. Physiol.* 220: 148 (1971)
- BRASLER, E.H.: Reabsorptive response of renal tubules to elevated sodium and chloride concentrations in plasma. *Amer. J. Physiol.* 199: 517 (1960)
- BRETAG, A.H.: Synthetic interstitial fluid for isolated mammalian tissue. *Life Science* 8: 319 (1969)
- BROWN, J.J., DAVIES, D.L., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S.: Plasma renin concentration in human hypertension; renin in relation to etiology. *Brit. Med.* 2: 1215 (1965)
- BROWN, J.J., DAVIES, D.L., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S.: Plasma renin concentration in human hypertension III; renin in relation to complication of hypertension. *Brit. Med.* 1: 505 (1966)
- JARSWELL, F., HAINSWORTH, R., LEDSOME, J.R.: The use of regional heparinization for perfusion of the kidney in situ. *Brit. J. Pharmac. Chemother.* 33: 381, (1968)
- STARKSONA, W.J., DIRKS, J.H., BERLINER, R.W.: Effects of thoracic cava obstruction sodium reabsorption to saline infusion. *J. clin. Invest.* 45: 179 (1966)
- COCKETT, A.T.K., MOORE, R.S., KAZMIN, M., ROBERTS, A.P.: Extraction and bioassay of renin from kidneys of sodium-loaded and sodium-depleted rats. *J. Urology* 97: 168 (1967)

EICHHOLTZ, F., VERNAY, E.B.: On some conditions affecting the perfusion of isolated mammalian organs. *J. Physiol.* London 59: 340 (1924)

FALCHUK, K.H., BRENNER, B.M., TADOKORO, M., BERLINER, R.W.: Oncotic and hydrostatic pressures in peritubular capillaries and fluid reabsorption by proximal tubule. *Amer. J. Physiol.* 220: 1427 (1971)

FÜLGRABF, G., FEHNE, H.J., SPARWALD, E., HEIDENREICH, O.: Die Wirkung von Ca-Ionen auf die glomeruläre Filtrationsrate und die Elektrolyt- und Wasserausscheidung von intakten und isoliert perfundierten Rattennieren. *Arch. int. Pharmacodyn.* 172: 49 (1968)

GAUER, C.H., HARRY, J.F.: Beitrag zur Homöostase des extra-arteriellen Kreislaufes. Volumenregulation als unabhängiger physiologischer Parameter. *Klin. Wschr.* 34: 356 (1956)

GAVRAS, H., BROWN, J.J., LEVER, A.F., ROBERTSON, J.I.S.: Changes of renin in individual glomeruli in response to variations of sodium intake in the rabbit. *Clin. Science* 38: 409 (1970)

GAZITUA, S., SCOTT, J.B., CHOU, C.C., HADDY, F.J.: Effect of osmolarity on canine renal vascular resistance. *Amer. J. Physiol.* 217: 1216 (1969)

GOULD, A.B., SKEGGS, L.T., KAHN, J.R.: Measurements of renin and substrate concentrations in human serum. *Lab. Invest.* 15: 1802 (1966)

GRIMBY, G.: Renal clearances at rest and during physical exercise after injection of bacterial pyrogene. *J. appl. Physiol.* 20: 137 (1965)

GROSS, F., SCHAECHTELIN, G., BRUNNER, H., PETERS, G.: The role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and kidney function. *Canadian Med. Ass. J.* 90: 258 (1964)

HAAS, E., GOLDBLATT, H.: Kinetic constants of the human renin and human angiotensinogen reaction. *Circ. Res.* 20: 45 (1967)

HADDY, F.J., SCOTT, J.B.: Role of transmural pressure in local regulation of blood flow through kidney. *Amer. J. Physiol.* 208: 825 (1965)

HARVEY, R.B.: Vascular resistance changes produced by hyperosmotic solutions. *Amer. J. Physiol.* 199: 31 (1960)

HERMS, W., SCHRÖDER, E., WETZELS, E.: Glomerulumfiltrat und Nierendurchblutung bei erhöhtem Haematokrit. *Deut. med. Wschr.* 90 30 (1965)

HIERHOLZER, K., ULLRICH, K.: Grundlagen der Nierenphysiologie. Handb. exper. Pharm. 24: (1969)

HORSTER, M., THURAU, K.: Micropuncture studies on the filtration rate of single superficial and juxtamedullary glomeruli in the rat kidney. Pfl. Arch. 301: 162 (1968)

KAMM, D.E., LEVINSKY, N.G.: Effect of plasma sodium elevation on renal sodium reabsorption. Amer. J. Physiol. 206: 1131 (1964)

KECK, W., BRECHTELSBAUER, H., KRAMER, K.: Influence of albumin injections on renal sodium excretion. Pfl. Arch. 300: 29 (1968)

KIHARA, I.: Juxtaglomerular indices in various diseases; special emphases on low serum sodium, relationship between the juxtaglomerular cells and the macula densa. Acta Path. Jap. 18: 1 (1968)

KLINE, R.L., BUCKLEY, J.P.: Importance of the calcium ion in rhythmic fluctuation in renal pressure produced by angiotensin II. Europ. J. Pharmacol. 7: 231 (1969)

KRAMER, K., BOLLAN, J.W., KECK, W.: Regulation of total body sodium in the mammalian organism. Nephron 6: 379 (1969)

KRUHOFFER, P.: Effects of changes in plasma sodium (and chloride) concentration on sodium excretion. Handb. exper. Pharmacol. 13: 277 (1960)

LEAF, A.F., COUTER, W.T., NEWBURGH, L.H.: Some effects of variation in sodium intake and of different sodium salts in normal subjects. J. clin. Invest. 28: 1082 (1949)

LEICHTWEISS, H.-P., SCHRODER, H., WEISS, Ch.: Die Beziehung zwischen Perfusionsdruck und Perfusionsstromstärke an der mit Paraffinöl perfundierten isolierten Rattenniere. Pfl. Arch. 293: 303 (1967)

LEVINSKY, N.G., DAVIDSON, D.G., BERLINER, R.W.: Effects of reduced glomerular filtration on urine concentration in the presence of antidiuretic hormone. J. clin. Invest. 38: 730 (1959)

LEVINSKY, N.G., LALONE, R.C.: The mechanism of sodium diuresis after saline infusion in the dog. J. clin. Invest. 42: 1261 (1963)

LEWY, J.E., WINDHAGER, E.E.: Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. Amer. J. Physiol. 214: 943 (1968)

LICHARDUS, B., PEARCE, J.W.: Evidence for humoral natriuretic factor released by blood volume expansion. Nature 209: 407 (1966)

- MARKLEY, K., BOCANEGRA, M., MORALES, G., CHIAFORT, M.: Oral sodium loading in normal individuals. *J. clin. Invest.* 36: 303 (1957)
- MARTINO, J.A., EARLEY, L.E.: The effects of infusion of water on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J. clin. Invest.* 46: 1229 (1967)
- NASH, F.D., ROSTORFER, H.H., BAILIE, M.D., ATEN, R.L., SCHNEIDER, E.G.: Renin Release: Relation to renal sodium load and dissociation from hemodynamic changes. *Circ. Res.* 12: 473 (1968)
- NASHAT, F.S., PORTAL, R.W.: The effects of changes in haematocrit on renal function. *J. Physiol.* 123: 513 (1967)
- NASHAT, F.S., SCHOLEFIELD, F.R., TAPPIN, J.W., WILCOX, C. S.: The effects of changes in haematocrit on the intrarenal distribution of blood flow in the dog's kidney. *J. Physiol.* 201: 639 (1969)
- NAVAR, L.G., GUYTON, A.G., LANGSTON, J.B.: Effect of alterations in plasma osmolality on renal blood flow autoregulation. *Amer. J. Physiol.* 211: 1387 (1966)
- NIELSEN, I., MØLLER, I.: Simultaneous determination of renin activity and angiotensin levels in human plasma. *Acta Med. Scand.* 182: 263 (1967)
- NISHIITSUTSUJI-UWO, J.M., ROSS, B.D., KREBS, H.A.: Metabolic activities of the isolated perfused rat kidney. *Biochem. J.* 103: 852 (1967)
- NIZET, A.: Recherches sur le rein insolé perfusé par un système artificiel. *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* 3: 283 (1963)
- NIZET, A.: Excretion of water and sodium loading by isolated perfused dog kidney. *Pfl. Arch.* 297: 156 (1967)
- NIZET, A.: Control by plasma potassium concentration of sodium excretion by isolated perfused dog kidney. *Pfl. Arch.* 297: 162 (1967)
- NIZET, A., CUYPERS, Y., DEETJEN, P., KRAMER, K.: Functional capacity of the isolated perfused dog kidney. *Pfl. Arch.* 296: 179 (1967)
- NIZET, A., GODON, J.P., MATHIEU, P.: Comparative excretion of isotonic and hypertonic sodium chloride by isolated dog kidney. *Arch. int. Physiol. Biochim.* 76: 311 (1968)
- ODA, M., ZIEGLER, M.: Reningehalt der Nieren und des Blutes bei Kochsalzentzug und in Durst. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 251: 174 (1965)

- ORLOFF, J., BLAKE, W.D.: Effects of concentrated salt-poor human albumin on metabolism and excretion of water and electrolytes in dogs. *Amer. J. Physiol.* 164: 167 (1951)
- PICKENS, P.T., BUMPUS, F.M., LLOYD, A.M., SMEBY, R.R., PAGE, I.H.: Measurements of renin activity in human plasma. *Circ. Res.* 17: 438 (1965)
- PITCOCK, J.A., HARTROFT, P.M.: The juxtaglomerular cells in man and their relationship to the level of plasma sodium and to the zona glomerulosa of the adrenal cortex. *Amer. J. Path.* 34: 863 (1958)
- PITTS, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids. Chicago: Year Book Medical Publ. 137 (1964)
- RECTOR, F.C., van GIESEN, G., KIIL, F., SELDIN, D.W.: Influence of expansion of extracellular volume on tubular reabsorption of sodium independent of changes in glomerular filtration rate and aldosteron activity. *J. clin. Invest.* 43: 341 (1964)
- REINHARDT, H.W., NAGEL, W., BEHRENBECK, D.: Befunde zur glomerulo-tubulären Natriumbalance an wachen Hunden. *Pfl. Arch.* 279: R26 (1964)
- RUEDAS, G., WEISS, Ch.: Die Wirkung von Änderungen der Natriumkonzentration im Perfusionsmedium und von Strophanthin auf die Glukoseresorption der isolierten Rattenniere. *Pfl. Arch.* 298: 12 (1967)
- SCHMIDT, F.H.: Die enzymatische Bestimmung von Glukose und Fruktose nebeneinander. *Klin. Wschr.* 23:1244 (1961)
- SELKURT, E.E., POST, R.S.: Renal clearance of sodium in the dog: Effect of increasing sodium load in resorptive mechanism. *Amer. J. Physiol.* 162: 639 (1950)
- SELKURT, E.E.: Sodium excretion by the mammalian kidney. *Physiol. Rev.* 34: 287 (1954)
- SHARE, L.: Primary effects of acute oligocythemia on renal function. *Amer. J. Physiol.* 171: 159 (1952)
- SMITH, H.W.: Principals of Renal Physiology. New York: Oxford Univ. Press 1956
- SPENCER, P.M.: Renal hemodynamics in experimental polycythemia. *Amer. J. Physiol.* 165: 399 (1951)
- THOMPSON, D.D., BARRETT, M.J., PITTS, R.F.: Significance of glomerular perfusion in relation to variability of filtration rate. *Amer. J. Physiol.* 167: 546 (1951)
- TOUSSAINT, C., VEREERSTRAETEN, P.: Renal tubular transport of sodium during chloride and sodium bicarbonate loadings in the normal dogs. *Experimenta (Basel)* 16: 309 (1960)

- VERNEY, E.B., STARLING, E.H.: On secretion by the isolated kidney. *J. Physiol.* London 56: 353 (1922)
- VETTO, R.M., BELZER, F.O., ROGERS, R.C., PARK, H.Y.: Rapid flow, isolated renal perfusion. *J. surg. Res.* 7: (1967)
- VOGEL, G., ANDERSSON, K.: Versuche zur Bedeutung kolloid-osmotischer Druckdifferenzen für einen passiven Transport-mechanismus in den Nierenkanälchen. *Z. ges. exp. Med.* 126: 485 (1955)
- DE WARDENER, H.E., Mc SWINLEY, R.R., MILES, B.E.: Renal haemodynamics in primary polycythaemia. *Lancet* 204 (1951)
- DE WARDENER, H.E., MILLS, I.H., CLAPHAM, W.F., HARTER, C.J.: Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. *Clin. Sci.* 21: 249 (1961)
- WAUGH, W.H., KUBO, T.: Renal substrates and effect of lipokinetic arylamines on third-factor sodium excretion. *Amer. J. Physiol.* 217: 267 (1969)
- WAUGH, W.H., KUBO, T.: Development of an isolated perfused dog kidney with improved function. *Amer. J. Physiol.* 217: 277 (1969)
- WEISS, Ch., PASSOW, H., ROTHSTEIN, A.: Autoregulation of flow in isolated rat kidney in the absence of red cells. *Amer. J. Physiol.* 196:1115 (1959)
- WEISS, Ch., BRAUN, W., ZSCHALER, W.: Über den Einfluß von Änderungen des Urin-pH auf die Ausscheidung einiger Aminosäureester an der perfundierten Rattenniere. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* 258: 83 (1967)
- WESSON, L.G., Jr., ANSLOW, W.P., Jr., RAISZ, L.G., BOLOMEY, A.A., LADD, M.: Effect of sustained expansion of extracellular fluid volume upon filtration rate, renal plasma flow and electrolyte and water excretion in dog. *Amer. J. Physiol.* 162: 677 (1950)
- WESSON, L.G., Jr., ANSLOW, W.P., Jr.: Relationship of changes in glomerular filtration, plasma chloride and bicarbonate concentrations and urinary osmotic load to renal excretion of chloride. *Amer. J. Physiol.* 180: 237 (1955)
- WINDHAGER, E.E., LEWY, J.E., SPITZNER, A.: Intrarenal control of proximal tubular reabsorption of sodium and water. *Nephron* 6: 247 (1969)
- WINTON, F.R.: The influence of increase of ureter pressure on the isolated mammalian kidney. *J. Physiol.* 71: 382 (1931)
- WINTON, F.R.: The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J. Physiol.* 72: 49 (1931)

WINTON, F.R.: The glomerular pressure in the isolated mammalian kidney. J. Physiol. 72: 361 (1931)

WINTON, F.R.: Variation of glomerular pressure. J. Physiol. 73: 151 (1931)

WINTON, F.R.: The control of the glomerular pressure by vascular changes within the isolated mammalian kidney, demonstrated by the actions of adrenaline. J. Physiol. 73: 151 (1931)

WOLF, G.L., DLUHY, R.G., LAULER, D.P.: Physiology of pump-perfused in situ dog kidney. Amer. J. Physiol. 217: 1809 (1969)

YAMAMOTO, K., HASEGAWA, T., MIYAZAKI, M., UEDA, J.: Control of renin secretion in the anesthetized dog. Relationship between renin secretion, plasma sodium concentration and GFR in the perfused kidney. Jap. Circul. J. 33: 593 (1969)

LEBENS LAUF

Am 18.7.1944 wurde ich als das vierte Kind des Dr.-Ing. Helmut Lohfert und seiner Frau Anni, geb. Fechter in Schlangenbad/ Niedertaunus geboren.

Die Grundschule und das Gymnasium besuchte ich in Hamburg und schloß dort im Frühjahr 1964 mit dem Abitur ab. Anschließend absolvierte ich ein halbjähriges Praktikum für Maschinenbau in den AEG Ausbildungswerkstätten in Berlin Berlin-Reinickendorf und studierte vom Wintersemester 1964/65 bis Wintersemester 1965/66 drei Semester Maschinenbau an der Technischen Universität Berlin.

Im Sommer 1966 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin und bestand die ärztliche Vorprüfung im Sommer 1968. Ich beendete das Studium am 6.3. 1972 mit der Ablegung des medizinischen Staatsexamens in Berlin.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

